



Dichtegewichtete Magnetresonanz-Bildgebung mit Multi-Echo-Sequenzen

Density Weighted Magnetic Resonance Imaging with Multi-Echo Sequences

Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Graduate School of Life Sciences,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
Klasse Biomedizin

vorgelegt von

Mario Zeller

aus

Würzburg

Würzburg, 2013

Eingereicht am:

Mitglieder des Promotionskomitees:

Vorsitzender: Prof. Dr. Thomas Dandekar

1. Betreuer: Prof. Dr. Herbert Köstler

2. Betreuer: Prof. Dr. Meinrad Beer

3. Betreuer: Prof. Dr. Dietbert Hahn

4. Betreuer: PD Dr. Christian Ritter

Tag des Promotionskolloquiums:

Doktorurkunden ausgehändigt am:

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Grundlagen und Methoden	5
2.1. Grundlagen der Magnetresonanz	5
2.1.1. Magnetresonanz	5
2.1.2. Magnetisierungsvektor	6
2.1.3. Bloch-Gleichung	7
2.1.4. Relaxation	7
2.1.5. Freier Induktionszerfall	10
2.1.6. Ortskodierung	11
2.1.7. Signal-zu-Rausch-Verhältnis	12
2.2. Bildgebung und Pulssequenzen	13
2.2.1. Echoerzeugung	13
2.2.2. Turbo-Spin-Echo-Sequenz	15
2.2.3. Echoplanar-Bildgebung	19
2.2.4. Parallele Bildgebung	22
2.3. Theorie bildgebender Systeme	25
2.3.1. Räumliche Antwortfunktion	25
2.3.2. Manipulation der Modulationstransferfunktion	26
2.4. Dichtegewichtung	31
2.4.1. Prinzip	31
2.4.2. Berechnung der k-Raum-Verteilung	35
2.4.3. Rekonstruktion	36
2.5. EPI-Korrekturen	38
2.5.1. Ramp Sampling	38
2.5.2. Nyquist-Ghosts	39
2.5.3. B_0 -Inhomogenitäten	41
2.5.4. Conjugate Phase-Korrektur	43
2.5.5. Off-Resonanz-Karten	46
2.6. Funktionelle Bildgebung	47
2.6.1. Metabolismus	48
2.6.2. BOLD-Effekt	49

3. Dichtegewichtete Turbo-Spin-Echo-Bildgebung	51
4. Artefakte und deren Korrektur bei dichtegewichteter Echoplanar-Bildgebung	63
5. Einfluss der Atmung auf die Artefakt-Korrektur	71
6. Dichtegewichtete EPI bei funktioneller MR-Bildgebung	79
7. Diskussion	93
7.1. Überblick	93
7.2. Implementierung	95
7.2.1. Berechnung	95
7.2.2. Rekonstruktion	97
7.3. Abbildungs- und Kontrastverhalten	98
7.4. Veränderung der Echozeit	101
7.5. B_0 -Inhomogenitäten	104
7.5.1. Einführung	104
7.5.2. PREFICS	105
7.5.3. Andere Fieldmapping-Techniken	106
7.5.4. Alternativen zum Conjugate Phase-Verfahren	107
7.6. Phaseneinfluss bei EPI-Zeitserien	108
7.6.1. Atemeinfluss bei der Fieldmap-Erstellung	108
7.6.2. Korrekturstrategien bei der Fieldmap-Erstellung	108
7.6.3. Phaseneinfluss bei fMRI-Untersuchungen	110
8. Zusammenfassung und Ausblick	117
9. Summary	121
A. Bibliographie	123
A.1. Literaturverzeichnis	123
A.2. In den veröffentlichten Artikeln zitierte Literatur	134
A.3. Eigene Publikationen	141
B. Danksagung	143
C. Eidesstattliche Erklärung (Affidavit)	145
D. Curriculum Vitae	147

1. Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein nichtinvasives Bildgebungsverfahren. Gegenüber ähnlichen Modalitäten, wie der Computertomographie (CT) oder der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) weist sie einige Alleinstellungsmerkmale auf. So entsteht bei einer MRT-Untersuchung keine ionisierende Strahlung, mögliche Kontrastmittel bieten eine hohe Verträglichkeit [128] und es besteht die Möglichkeit, vielfältige Gewebekontraste und dynamische Aufnahmen zu erzeugen. Ein entscheidender Nachteil, insbesondere gegenüber der CT, ist jedoch die je nach gewünschter Zielsetzung teilweise lange Aufnahmedauer, die im klinischen Einsatz zum einen eine hohe Compliance des zu untersuchenden Patienten erfordert, zum anderen einen Kostenfaktor darstellt. Deshalb liegt ein Fokus der Forschung auf der Beschleunigung der Bildaufnahme. Heute ist durch Kleinwinkelanregung [51], mehrfache Echo-Aufnahme nach einer Anregung [59, 97] sowie parallele Bildgebung [45, 122] die Aufnahme eines Schichtbildes in einem Zeitraum von Millisekunden bis Sekunden möglich.

Moderne Bildgebungstechniken (z.B. funktionelle MRT) erfordern oftmals sehr hohe räumliche und/oder zeitliche Auflösung, weswegen das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR, englisch signal to noise ratio) nun häufig die entscheidende Limitation der MR-Bildgebung darstellt. Eine Erhöhung des SNR kann durch den Einsatz höherer Feldstärken [68] und Verbesserungen an der Scanner-Hardware, insbesondere der Empfangskette, erreicht werden [1, 67, 130]. Bei höheren Feldstärken treten aber neue Probleme zu Tage, z.B. höhere Energiedeposition und damit verbundene Gewebeerwärmung, erhöhte Inhomogenität des Magnetfeldes, Geräuscentwicklung und viele andere [126].

Attraktiv erscheinen daher Methoden, die eine Erhöhung des SNR durch Modifikation der Aufnahmeschemata ermöglichen. So kann etwa die Art der Abtastung des Raums der Datenaufnahme (sog. k-Raum), welcher durch die sog. Modulationstransferfunktion (MTF) charakterisiert wird, verändert werden. Durch die Fourier-Transformation ist der k-Raum mit dem Raum der Darstellung (sog. Bildraum) verknüpft, welcher durch die räumliche Antwortfunktion (engl. Spatial Response Function, SRF) charakterisiert wird. Da die MR-Bildgebung durch eine nicht-optimale SRF oftmals unter Bildkontamination leidet, ist es das Ziel einer verbesserten MR-Bildgebung, eine optimierte räumliche Antwortfunktion bei maximiertem SNR zu erzielen.

Eine Möglichkeit hierzu bietet die Akquisitionsgewichtung [6, 13, 75, 81, 98, 99, 111, 117, 120, 154, 155]. Hierbei wird die MTF durch die mehrfache Abtastung der inneren k-Raum-

Bereiche verändert, was zu einer SRF mit weniger Nebenmaxima führt. Neben dieser Verbesserung der Abbildungseigenschaften führt die Unterdrückung der negativen Kontamination von Nachbarvoxeln zu einem im Vergleich zur konventionellen kartesischen Bildgebung verbesserten SNR. Das Verfahren der Akquisitionsgewichtung erfordert eine mehrmalige Aufnahme bestimmter k-Raum-Bereiche, weshalb sie insbesondere zum Einsatz kommen kann, wenn bei der Messung eine mehrfache Mittelung erforderlich ist, z.B. bei Heterokern-Untersuchungen [81, 117, 120, 154, 155].

Eine Variante, die ohne Mittelungen auskommt, stellt die Dichtegewichtung dar. Sie wurde erstmals von Greiser et al. für die lokalisierte Phosphor-Spektroskopie [43] und die Natrium-Bildgebung [42] vorgestellt. Bei der Dichtegewichtung erfolgt die Manipulation der MTF durch Variation der k-Raum-Dichte, also der Abstände der k-Raum-Positionen. Bei der Bildrekonstruktion wird im Gegensatz zu anderen nicht-kartesischen Aufnahmeverfahren keine Dichtekompensation durchgeführt. Dadurch wird die gewünschte MTF bei gleichzeitig optimalem SNR erzielt. Da durch die veränderte k-Raum-Verteilung das Nyquist-Kriterium nicht mehr in allen Bereichen erfüllt ist, musste bisher wie bei der Akquisitionsgewichtung eine verlängerte Aufnahmedauer in Kauf genommen werden. Durch den mittlerweile routinemäßigen Einsatz von Mehrkanalspulen ist es jedoch seit einiger Zeit möglich, mit parallelen Bildgebungstechniken [39] artefaktfreie Bilder zu erhalten, welche im Vergleich zur kartesischen Bildgebung bei identischer Messdauer ein höheres SNR aufweisen.

Das Konzept der Dichtegewichtung wurde in der Vergangenheit schon mehrfach angewendet [2, 32, 39, 42, 43, 47–49, 146, 153]. Bisher kamen jedoch entweder Einfach-Echo-Sequenzen zum Einsatz, deren kartesische MTF ein Rechteckprofil aufweist, oder eine Variation der Signalintensität über den Echozug blieb ohne Berücksichtigung. Bei der Übertragung der Dichtegewichtung auf eine schnelle Saturation Recovery Turbo-FLASH-Sequenz wurde erstmals die Form der MTF von der während der Aufnahme linear ansteigenden Signalintensität entkoppelt [49].

Bei der schnellen MR-Bildgebung kommen neben FLASH-Sequenzen insbesondere sogenannte Echozug- oder Multi-Echo-Sequenzen zum Einsatz, bei denen nach einer Anregung mehrere Echos in einem Echozug aufgenommen werden. Die Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE, FSE, RARE [59]) und ihre Varianten sind heutzutage Standard für die meisten klinischen Untersuchungen. Die Echoplanar-Bildgebung (EPI, [97]) kommt bei der Diffusionsbildgebung und bei fast allen funktionellen MR-Studien (fMRI) zum Einsatz. Bei diesen beiden Sequenzen kommt es auf Grund der T_2 - bzw. T_2^* -Relaxation zu einer unterschiedlichen Signalgewichtung der in einem Echozug aufgenommenen Echos, was zu einer Veränderung der SRF und damit beispielsweise zu Blurring, also Unschärfen, im Bild führt. Durch nachträgliche Filterung lässt sich dieser Nachteil reduzieren, was jedoch oftmals zu Lasten des SNR geht. Andererseits führt eine SNR-effiziente Filterung zu einer verstärkten unerwünschten SRF-Änderung. Die Verbesserung von SNR oder SRF geht also jeweils zu Lasten der anderen Bildeigenschaft, weshalb die Filterung in der Rekonstruktion und die

Auswahl der möglichen Aufnahmeparameter oftmals durch Kompromisse geprägt ist. Hier bietet die Dichtegewichtung durch den zusätzlich variierbaren Freiheitsgrad der k-Raum-Dichte die Möglichkeit, beide gegensätzlichen Ansätze miteinander zu vereinen.

Ziel der Arbeit war die Implementierung und systematische Untersuchung der Dichtegewichtung bei Turbo-Spin-Echo- und Echoplanar-Bildgebung zur Verbesserung von SRF und SNR sowie die Entwicklung von erforderlichen Korrekturmethode. Hauptbestandteil der vorliegenden Dissertation sind vier wissenschaftliche Publikationen, welche im Rahmen der Bearbeitung des Themas entstanden sind.

Nach einer ausführlichen Einführung in Theorie und allgemeine Methoden finden sich anschließend die vier Originalarbeiten:

- In Kapitel 3 werden die Ergebnisse der dichtegewichteten Turbo-Spin-Echo-Bildgebung am Beispiel der Gehirn-Bildgebung vorgestellt [168]. Es wird demonstriert, dass der durch Dichtegewichtung erzielte SNR-Vorteil bei bestimmten TSE-Varianten zur Messzeithalbierung genutzt werden kann. Insbesondere wird der Einfluss der T_2 -Relaxation auf SNR und SRF bei dichtegewichteter Bildgebung betrachtet. Diese Ergebnisse lassen sich analog auch auf die T_2^* -Relaxation bei der Echoplanar-Bildgebung übertragen.
- Die Echoplanar-Bildgebung ist generell anfällig gegenüber geometrischen Verzerrungen, welche durch Inhomogenitäten des Hauptmagnetfeldes B_0 hervorgerufen werden. In der kartesischen Bildgebung gängige Korrekturverfahren lassen sich jedoch nicht ohne Weiteres auf die dichtegewichtete Bildgebung übertragen. In Kapitel 4 werden daher die Unterschiede der bei kartesischer und dichtegewichteter EPI auftretenden Artefakte beschrieben und eine für beide Fälle wirkungsvolle Korrekturmethode demonstriert. Diese Methode erfordert jedoch die Aufnahme einer Inhomogenitätskarte (sog. Fieldmap), was in der Regel sehr zeitaufwendig ist. Im Rahmen der Arbeit konnte ein Verfahren entwickelt werden, welches eine drastisch verkürzte Fieldmap-Aufnahmezeit bei guten Korrekturergebnissen ermöglicht: Phase-Labeled Reference EPI for Frequency-Segmented Inhomogeneity Corrections (PREFICS) [172]. Dieses wird beschrieben und Anwendungen demonstriert.
- Das PREFICS-Verfahren ermittelt die Fieldmap aus der Phasendifferenz zweier nacheinander aufgenommener Echoplanar-Bilder. Es zeigte sich, dass die menschliche Atmung trotz der relativen Entfernung der Lunge vom Kopf dort Suszeptibilitätsveränderungen hervorruft, die die Bildphase verändern und somit Einfluss auf die Qualität der Fieldmaps haben. In Kapitel 5 wird die Qualität der Fieldmap-Erstellung bei freier Atmung und Atemanhalten gegenübergestellt und mit einer zeitaufwendigen, dafür aber sehr genauen Methode zur Fieldmap-Erstellung verglichen [173]. Es wird demonstriert, dass eine Aufnahme unter Atemstillstand eine signifikant erhöhte Fieldmap-Qualität ermöglicht. Auch werden Methoden zur Verbesserung von unter freier Atmung aufgenommenen Fieldmaps vorgestellt.

- In Kapitel 6 werden die Erkenntnisse aus den vorherigen Arbeiten eingesetzt und die dichtegewichtete Echoplanar-Bildgebung demonstriert. Der Fokus liegt hier auf der funktioniellen MRT des Gehirns. Bei gleicher Bildqualität lässt sich durch Dichtegewichtung auch hier im Vergleich zur kartesischen Aufnahme ein SNR-Vorteil erzielen. Es wird anhand einer fMRI-Gruppenstudie gezeigt, dass dieser SNR-Vorteil zu einer erhöhten Aktivierungsdetektion bei den dichtegewichteten Aufnahmen führt [167].

Im anschließenden Diskussionsteil werden die Inhalte der Publikationen in einem gemeinsamen Kontext erörtert. Es werden Gemeinsamkeiten und Unterschiede der dichtegewichteten Bildgebung bei TSE und EPI gegenübergestellt, Korrekturmethode diskutiert und mögliche zukünftige Anknüpfungspunkte aufgezeigt. Insbesondere werden erste Resultate zur Anwendung eines Phasenkorrekturverfahrens in der Echoplanar-Bildgebung vorgestellt, welches die Ergebnisse in den vorangegangenen Kapiteln weiter verbessern könnte.

2. Grundlagen und Methoden

2.1. Grundlagen der Magnetresonanz

Die MR-Bildgebung basiert auf der Messung des Kernspins, einer quantenmechanischen Eigenschaft von Teilchen. Die Magnetresonanz kann jedoch gemäß dem Korrespondenzprinzip im Rahmen der klassischen Physik beschrieben werden [53].

2.1.1. Magnetresonanz

Jedem Teilchen kann ein dem Planckschen Wirkungsquantum proportionaler Spin zugeordnet werden. Dieser ist durch die sogenannte Spinquantenzahl quantifiziert, welche für Fermionen $\frac{1}{2}$ beträgt. Neutronen und Protonen im Atomkern formen dabei den Kernspin \vec{I} , welcher je nach Kernkonfiguration unterschiedliche Werte annimmt und das magnetische Moment $\vec{\mu}$ des Kerns bestimmt:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I}. \quad (2.1)$$

γ wird als gyromagnetisches Verhältnis bezeichnet und hat eine für den jeweiligen Kern spezifische Größe. Im Wasserstoffkern liegt nur ein Proton mit Kernspin $\frac{1}{2}$ vor, sein gyromagnetisches Verhältnis ergibt sich zu $\gamma = 2\pi \cdot \varphi$ mit

$$\varphi = 42,5774806(10) \frac{\text{MHz}}{\text{T}} \quad (2.2)$$

[101]. Analog zur quantenmechanischen Beschreibung des Drehimpulses existieren somit $2 \cdot \frac{1}{2} + 1 = 2$ Spinzustände des Wasserstoffkerns mit den Magnetquantenzahlen $m_I = \pm \frac{1}{2}$ [50]. Unter Anwesenheit eines ohne Beschränkung der Allgemeinheit in z-Richtung orientierten Magnetfeldes $\vec{B}_0 = B_0 \hat{z}$ spalten diese Spinzustände in zwei Energieniveaus E_m auf, die zur z-Komponente $I_z = \hbar m_I$ des Spins proportional sind:

$$E_m = \hbar\omega_0 = -\gamma B_0 I_z = -\gamma B_0 \hbar m_I. \quad (2.3)$$

Die Frequenz $\omega_0 = \gamma B_0$ der Energiedifferenz wird als Larmorfrequenz bezeichnet. Durch Einstrahlung eines elektromagnetischen Wechselfeldes, welches die gleiche Frequenz aufweist (sog. Hochfrequenzpuls bzw. HF-Puls), kann bei Anliegen eines statischen Feldes B_0 eine Änderung des Spin-Energieniveaus eines Wasserstoffkerns bewirkt werden.

2.1.2. Magnetisierungsvektor

Durch die große Anzahl an vorhandenen Protonen können in der MR-Bildgebung die Spin-Momente $\vec{\mu}_i$ in einzelnen Volumenelementen (Voxel) zu Magnetisierungsvektoren \vec{M} zusammengefasst und klassisch beschrieben werden [50]:

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_i \vec{\mu}_i. \quad (2.4)$$

Diese Volumen sind groß genug, um eine ausreichend große Anzahl an Spins zu enthalten, aber klein genug, dass externe Felder in erster Näherung innerhalb dieser als konstant angesehen werden können [50]. Eine solche Gruppe von Spins, die das gleiche Feld erfahren, wird auch als Spin-Isochromat bezeichnet.

In Abwesenheit eines äußeren Feldes präzedieren die Spins ungerichtet mit beliebiger Orientierung, so dass sich in der Summe keine Magnetisierung ergibt ($\vec{M} = \vec{0}$). In Anwesenheit eines externen Feldes \vec{B}_0 ergibt sich jedoch eine Netto-Magnetisierung \vec{M}_0 aus dem Besetzungsverhältnis der Energieniveaus (2.3) [53]. Da diese Niveaudifferenz im Vergleich zur thermischen Energie bei Raumtemperatur ($k_B T$) sehr gering ist, ergibt sich nur ein sehr kleiner Unterschied in der Größenordnung von etwa 10^{-6} im Verhältnis der Niveaubesetzungen. Die durch diesen Unterschied vorhandene sog. Gleichgewichtsmagnetisierung kann mit Hilfe der Boltzmann-Verteilung abgeschätzt werden [50]:

$$\vec{M} = \vec{M}_0 = \frac{N}{V} \cdot \frac{\hbar^2 \gamma^2}{4k_B T} \cdot \vec{B}_0. \quad (2.5)$$

Dabei ist k_B die Boltzmannkonstante. Die Gesamtmagnetisierung \vec{M}_0 ist also proportional zur Spindichte $\rho = \frac{N}{V}$ im Volumen, zum Quadrat des gyromagnetischen Verhältnisses γ und zur Stärke und Richtung des äußeren Magnetfeldes \vec{B}_0 sowie indirekt proportional zur Temperatur T .

2.1.3. Bloch-Gleichung

Die zeitliche Entwicklung des Magnetisierungsvektors $\vec{M}(t)$ eines Spin-Isochromaten lässt sich im klassischen Modell mit der differentiellen Form der Bloch-Gleichung beschreiben [11]:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \vec{M} \times \gamma \vec{B}_{ext} - \frac{1}{T_2} \vec{M}_{\perp} + \frac{1}{T_1} (M_0 - M_z) \hat{z} \quad (2.6)$$

Hierbei stellen die linke Seite und der erste Term auf der rechten Seite die klassische Bewegungsgleichung unter Magnetfeld-Einfluss dar, während die beiden letzten Terme phänomenologischer Natur sind und die Relaxation der transversalen Magnetisierungskomponente $\vec{M}_{\perp} = M_x \hat{x} + M_y \hat{y}$ mit der Konstante T_2 sowie der longitudinalen Komponente M_z mit der Konstante T_1 modellieren (siehe folgendes Kapitel).

Das externe Magnetfeld \vec{B}_{ext} setzt sich aus mehreren Termen zusammen:

$$\vec{B}_{ext}(t) = (B_0 + \Delta B_0) \hat{z} + \vec{B}_1(t) + \langle \vec{G}(t) | \vec{r}(t) \rangle \hat{z}. \quad (2.7)$$

Dabei stellt B_0 das Hauptmagnetfeld dar, ΔB_0 lokale Inhomogenitäten dieses Feldes. Der Vektor $\vec{B}_1(t)$ beschreibt die Wirkung von HF-Pulsen, während der letzte Term in der Amplitude ortsabhängige Gradientenfelder \vec{G} wiedergibt (siehe Kapitel 2.1.6).

2.1.4. Relaxation

Würden die Protonen lediglich mit äußeren Magnetfeldern wechselwirken, wäre der erste Term auf der rechten Seite der Bloch-Gleichung (2.6) zur Beschreibung des zeitlichen Verhaltens ausreichend. Stehen die Protonen nur unter dem Einfluss des Hauptmagnetfeldes $\vec{B}_0 = B_0 \hat{z}$, ergeben sich für die einzelnen Komponenten

$$\frac{dM_z}{dt} = 0 \quad (2.8)$$

und

$$\frac{d\vec{M}_{\perp}}{dt} = \gamma \vec{M}_{\perp} \times \vec{B}_0 \quad (2.9)$$

Die z-Komponente der Magnetisierung bleibt also unverändert, während in der Transver-

salebene eine Präzession stattfindet. Kommt es jedoch zur Störung dieser Gleichgewichtsmagnetisierung, z.B. durch Einwirkung eines HF-Pulses $\vec{B}_1(t)$ (siehe Kapitel 2.1.5), finden anschließend Relaxationsprozesse statt, die im Folgenden beschrieben werden.

Nach einer Änderung des Magnetisierungsvektors strebt dieser in den durch Gleichung (2.5) gegebenen Gleichgewichtszustand zurück, d.h. M_z nähert sich dem Ausgangszustand M_0 an. Dies geschieht durch Energieübertrag an die Umgebung, das sogenannte Gitter. Da die Änderungsrate proportional zur Magnetisierungsdifferenz $M_0 - M_z$ ist, ergibt sich die Differentialgleichung [50]:

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{1}{T_1} (M_0 - M_z). \quad (2.10)$$

Die Proportionalitätskonstante T_1 wird dabei als Spin-Gitter-Relaxationszeit oder T_1 -Relaxationszeit bezeichnet und hängt von der Gewebeart und der Stärke des anliegenden Magnetfeldes ab (vgl. Tabelle 2.1).

Die Lösung der Differentialgleichung stellt eine exponentiell vom anfänglichen Ungleichgewicht $M_z(0)$ zur Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 strebende Funktion dar (siehe Abb. 2.1(a)).

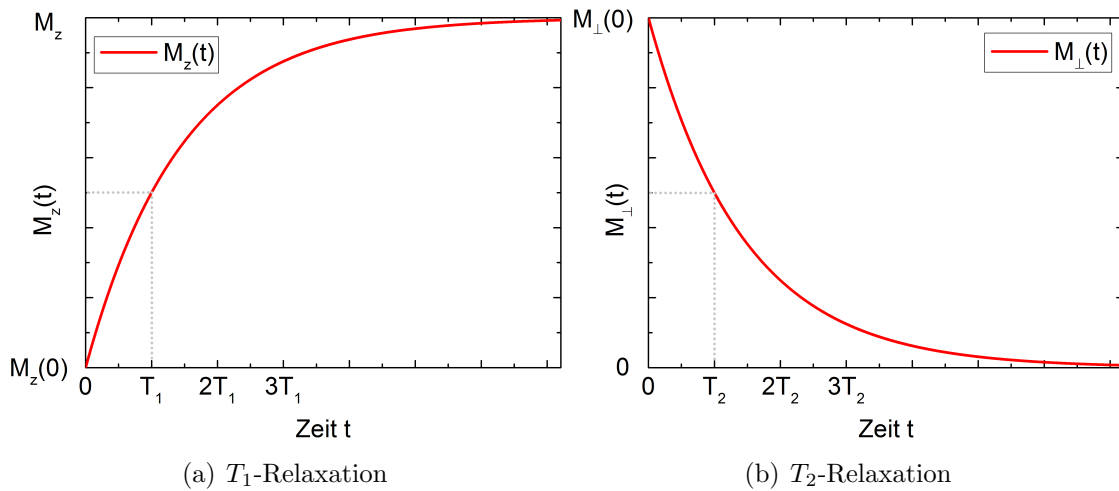


Abb. 2.1.: Illustration von T_1 - und T_2 -Relaxation in Abhängigkeit von der Zeit t . Zeitskalierungen wurden willkürlich gewählt.

Zusätzlich zur longitudinalen Relaxation findet ein transversaler Relaxationsprozess statt. Das externe Feld, das jeder Spin erfährt, wird lokal durch Felder benachbarter Spins überlagert. Diese zeitlichen Variationen führen zu einer lokalen Änderung der Präzessionsfrequenzen, welche zu einer Abnahme der Spinkohärenz, also zu Dephasierung, führt und eine zeitliche Abnahme der transversalen Magnetisierung bewirkt. Auch hier ergibt sich wieder eine Proportionalität der Abnahme mit der noch vorhandenen Magnetisierung [50]:

$$\frac{d\vec{M}_\perp}{dt} = -\frac{1}{T_2}\vec{M}_\perp. \quad (2.11)$$

Die Proportionalitätskonstante T_2 wird als Spin-Spin-Relaxationszeit oder als T_2 -Relaxationszeit bezeichnet. Die Lösung der Differentialgleichung ist eine exponentiell von $\vec{M}_\perp(0)$ auf 0 abfallende Funktion (vergleiche Abb. 2.1(b)).

Neben der Spin-Spin-Wechselwirkung tritt in der Praxis eine Dephasierung durch lokale Variationen des äußeren Magnetfeldes ΔB_0 , sogenannte Inhomogenitäten auf. Diese werden beispielsweise durch Suszeptibilitätssprünge an Grenzflächen von Geweben hervorgerufen [77] und bewirken eine zusätzliche Relaxation, welche mit der Konstanten T_2' charakterisiert und zusammen mit T_2 zur Relaxationszeit T_2^* zusammengefasst wird [50]:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'}. \quad (2.12)$$

Soweit die auftretenden Inhomogenitäten zeitlich konstant sind, kann der T_2' -bedingte Abfall rückgängig gemacht werden (siehe Kapitel 2.2.1). Der T_2 -Abfall ist jedoch aufgrund seiner stochastischen Natur irreversibel.

Das unterschiedliche Relaxationsverhalten von Gewebe ist letztendlich der Schlüssel für die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten der MR-Bildgebung, da durch Variation von Messparametern die unterschiedlichsten Kontraste zwischen verschiedenen Gewebetypen erzielt werden können. Abb. 2.2 zeigt Aufnahmen ein und desselben Gehirns mit einigen in der MR-Bildgebung erzielbaren Gewebe-Kontrasten. Typische Relaxationszeiten sind in Tabelle 2.1 aufgeführt.

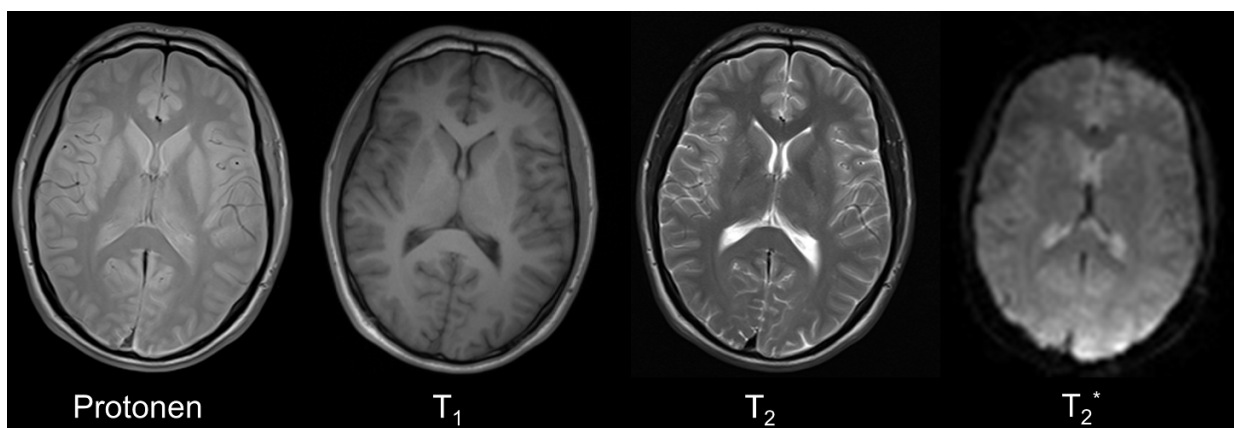


Abb. 2.2.: Aufnahmen ein und desselben Gehirns mit unterschiedlichen Kontrasteinstellungen. Protonendichte: TSE (TE=11 ms, TR=2900 ms); T_1 : MPRAGE (TE=2,24 ms, TR=1720 ms, TI=900 ms, Flipwinkel 9°); T_2 : TSE (TE=109 ms, TR=2900 ms); T_2^* : Gradienten-Echo (TE=34 ms, TR=3520 ms, Flipwinkel 90°).

Tabelle 2.1.: T_1 -, T_2 - [152] sowie T_2^* -Relaxationszeiten [113] für graue und weiße Substanz sowie Liquor und Fettgewebe [157] im menschlichen Gehirn bei einer Feldstärke von 3 Tesla.

Gewebe	T_1 (ms)	T_2 (ms)	T_2^* (ms)
Graue Substanz	1331 ± 13	110 ± 2	$66,0 \pm 1,4$
Weißer Substanz	832 ± 10	$79,6 \pm 0,6$	$53,2 \pm 1,2$
Liquor	3651 ± 421	1429 ± 475	> 120
Fettgewebe	678 ± 149	130 ± 18	-

2.1.5. Freier Induktionszerfall

Damit die im vorigen Kapitel beschriebene Magnetisierung experimentell zugänglich wird, muss sie aus der Gleichgewichtsposition ausgelenkt werden. Dies geschieht durch die Einstrahlung eines meist zirkular polarisierten und mit der Larmorfrequenz ω_0 schwingenden magnetischen Wechselfeldes $\vec{B}_1(t)$ senkrecht zum Hauptfeld \vec{B}_0 [50]. Nach Transformation in das mit ω_0 rotierende Koordinatensystem ist die Amplitude des Vektors zeitlich konstant und präzediert mit der Rabi-Frequenz $\omega_1 = \gamma B_1$ [50]. In der Zeitdauer t_{B_1} , für die ein solcher HF-Puls eingestrahlt wird, wird die Gesamtmagnetisierung um den sog. Flipwinkel

$$\alpha = \gamma \int_{t=0}^{t_{B_1}} B_1(t) dt \quad (2.13)$$

ausgelenkt. Die Oszillation der nun vorhandenen Transversalmagnetisierung kann anschließend mithilfe einer Spule in Probennähe gemessen werden. Die Messung erfolgt dabei mit einem sog. phasensensitiven Detektor (engl. phase-sensitive detector, PSD) mittels Quadraturdetektion [4]. Damit ist es möglich, nicht nur die Amplitude, sondern beide Transversalkomponenten der Magnetisierung zu messen. Das detektierte komplexe Signal lässt sich darstellen als

$$s(t) = s_x(t) + i s_y(t) = \int_V \rho(\vec{r}) e^{-i\omega_0 t} e^{-\frac{t}{T_2^*}} d^3\vec{r}. \quad (2.14)$$

Durch die im vorigen Kapitel beschriebenen Relaxationseffekte kommt es zu einer Dephasierung der Spins und damit zu einem das oszillierende Signal einhüllenden exponentiellen Abfall mit der Konstante T_2^* . Dieser wird als freier Induktionszerfall (engl. free induction decay, FID) bezeichnet [50] und ist in Abb. 2.3 dargestellt.

Das detektierte Signal ist proportional zum Integral über die Spindichte ρ in der gesamten Probe. Für eine Bildgebung muss die Spindichte jedoch orts aufgelöst detektiert werden. Dies wird durch eine Überlagerung des Hauptmagnetfeldes B_0 mit ortsabhängigen Gradientenfeldern \vec{G} ermöglicht.

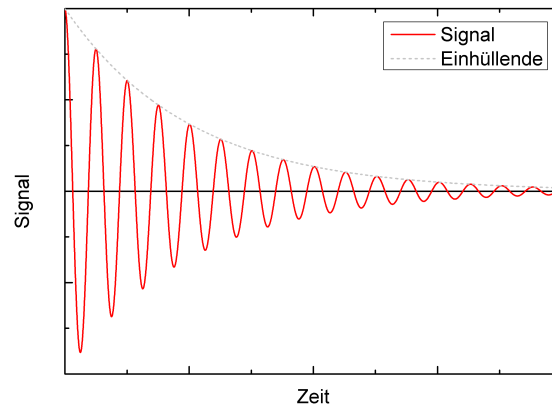


Abb. 2.3.: Illustration der x-Komponente des gemessenen FID-Signals in Abhängigkeit von der verstrichenen Zeit

2.1.6. Ortskodierung

Die Überlagerung des B_0 -Feldes durch ein ortsabhängiges Gradientenfeld führt zu einer ortsabhängigen Variation der Larmor-Frequenz:

$$\omega_L(\vec{r}, t) = \omega_0 + \gamma \vec{G}(t) \vec{r}. \quad (2.15)$$

Somit ist das detektierte zeitabhängige Signal aus Gleichung (2.14):

$$s(t) = \int_V \rho(\vec{r}) e^{-i\omega_0 t} \cdot \exp \left(-i\gamma \int_{t'=0}^t \vec{G}(t') dt' \vec{r} \right) d^3 \vec{r}. \quad (2.16)$$

Das Gradientenfeld führt also zu einer ortsabhängigen Phasenmodulation. Hier wird angenommen, dass für die Dauer t Relaxationseffekte vernachlässigt werden können.

Durch Einführung der Substitution

$$\vec{k} = \gamma \int_{t'=0}^t \vec{G}(t') dt' \quad (2.17)$$

nimmt Gleichung (2.16) folgende Gestalt an:

$$s(\vec{k}) \propto \int_V \rho(\vec{r}) e^{-i\vec{k} \vec{r}} d^3 \vec{r}. \quad (2.18)$$

Das gemessene Signal kann also als Fourier-Transformation der Spindichte aufgefasst werden und wird als k-Raum bezeichnet [147]. Umgekehrt bedeutet dies, dass sich aus dem

gemessenen k-Raum mittels inverser Fourier-Transformation das Ortsraumbild der Probe gewinnen lässt.

2.1.7. Signal-zu-Rausch-Verhältnis

In der MR-Bildgebung wird das in den vorherigen Kapiteln eingeführte gemessene Signal $s(t)$ immer auch von statistischem Rauschen $n(t)$ überlagert [110]: $s(t) \rightarrow s(t) + n(t)$. Das Rauschen $n(t)$ ist ein unerwünschter Signalanteil, der sich aus mehreren Komponenten zusammensetzt: Rauschverhalten der Vorverstärker, Ohmsche Verluste in den Empfangsspulen sowie Verluste im Patienten/Objekt, wobei die letzte Komponente meistens dominiert [150].

Eine effektive MR-Aufnahme ist nur möglich, wenn der Rauschanteil im Verhältnis zum tatsächlichen Signal gering ist. Ein Maß hierfür ist das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR). In das SNR geht eine Vielzahl von Parametern ein. Eine ausführliche Herleitung findet sich z.B. in [150]. Die wichtigsten Proportionalitäten sind:

$$\text{SNR} \propto |M_{\perp}(\vec{r})| V(\vec{r}) \sqrt{\omega_0} \sqrt{T_{acq}}. \quad (2.19)$$

- Transversalmagnetisierung $|M_{\perp}(\vec{r})|$: Je nach Vorgeschichte dieses Vektors ergeben sich nach der Bloch-Gleichung (2.6) Abhängigkeiten des SNR von den unterschiedlichen Relaxationszeiten [150].
- Voxelvolumen V : Je kleiner das Voxelvolumen, desto niedriger das SNR.
- Wurzel der Larmorfrequenz $\sqrt{\omega_0}$.
- Wurzel der Messzeit $\sqrt{T_{acq}}$: In T_{acq} ist dabei die Dauer eines Auslesevorgangs, multipliziert mit allen Wiederholungen, wie Phasenkodierschritten und Signalmittelungen, zusammengefasst.

Sowohl $|M_{\perp}(\vec{r})|$ (2.5) als auch ω_0 (2.3) sind proportional zum Hauptmagnetfeld B_0 . Jedoch zeigen auch andere in die Berechnung des SNR eingehende Größen wie die Spulengüte B_0 -Abhängigkeiten. Bei den heute üblichen Feldstärken ergibt sich insgesamt eine annähernd lineare Abhängigkeit des SNR vom Hauptmagnetfeld [126, 150]:

$$\text{SNR} \propto B_0. \quad (2.20)$$

Neben einer geeigneten Wahl der Messparameter kann eine Steigerung des SNR somit zum Beispiel durch eine Erhöhung des Hauptmagnetfeldes B_0 erfolgen. Zusätzlich kann das SNR durch die Anwendung von k-Raum-Filtern beeinflusst werden. Eine SNR-optimierte Filte-

rung ist zentrale Idee der dichtegewichteten Bildgebung bei schnellen Multi-Echo-Sequenzen (siehe Kapitel 2.3).

2.2. Bildgebung und Pulssequenzen

Aus Gleichung (2.15) ist ersichtlich, dass durch ein einzelnes Gradientenfeld noch nicht jedem Ort eine eigene Larmorfrequenz zugeordnet werden kann. Aus diesem Grund muss die MR-Bildgebung durch eine schrittweise Datenaufnahme erfolgen. Dazu werden HF-Pulse, Gradientenfelder in den drei Raumrichtungen und Ausleseschritte auf unterschiedliche Art und Weise kombiniert. Eine derartige Kombination wird als Pulssequenz bezeichnet.

Wie in Abschnitt 2.1.5 beschrieben, zerfällt das transversale MR-Signal nach der Anregung. Um das Signal zu einem späteren Zeitpunkt auslesen zu können, können die Spin-Isochromaten durch verschiedene Techniken rephasiert werden, man spricht von Echo-Erzeugung. In diesem Abschnitt sollen zunächst die beiden wichtigsten Formen der Echoerzeugung beschrieben werden. Anschließend werden die beiden in dieser Arbeit verwendeten schnellen Multi-Echo-Pulssequenzen sowie deren (Einfach-Echo-)Grundformen erläutert. Die beschleunigten Pulssequenzen TSE und EPI erzielen ihre Schnelligkeit dadurch, dass nach einem HF-Anregungspuls, im Gegensatz zu den Grundformen Spin-Echo und Gradienten-Echo, eine Echoerzeugung nicht nur einmal, sondern wiederholt erfolgt.

2.2.1. Echoerzeugung

Pulssequenzen lassen sich in zwei Hauptfamilien einteilen, welche sich im Prinzip der Echoerzeugung unterscheiden: Spin-Echo-Sequenzen (kurz SE) [52], bei denen das Echo durch Anwendung eines Rephasierungs- oder Refokussierungspulses zusammen mit einem Gradienten erzeugt wird, sowie Gradienten-Echo-Sequenzen (kurz GE oder GRE) [31, 51], bei denen das Echo nur durch Anwendung eines Gradienten hervorgerufen wird.

Die beiden Prinzipien der Echoerzeugung sind schematisch in Abb. 2.4 dargestellt. In beiden Fällen wird davon ausgegangen, dass gerade ein Anregungspuls erfolgt ist und somit Magnetisierung in die Transversalebene rotiert wurde. Die einzelnen Spin-Isochromaten befinden direkt nach der Anregung in einer festen Phasenbeziehung zueinander. Durch die Wirkung von Magnetfeldern und Wechselwirkungen untereinander erhalten die Isochromaten im Zeitverlauf unterschiedliche Phasen und fächern in der Transversalebene auf. Neben der oben beschriebenen Dephasierung unerwünschter Natur (Spin-Spin-Relaxation, Feldinhomogenitäten usw.), kann dies auch gezielt durch Gradienten erfolgen. Sowohl beim Spin-Echo als auch beim Gradienten-Echo wird dabei ein Gradient G_r geschaltet, der zu einer schnellen Dephasierung des FID führt ① (vgl. Gleichung (2.16)).

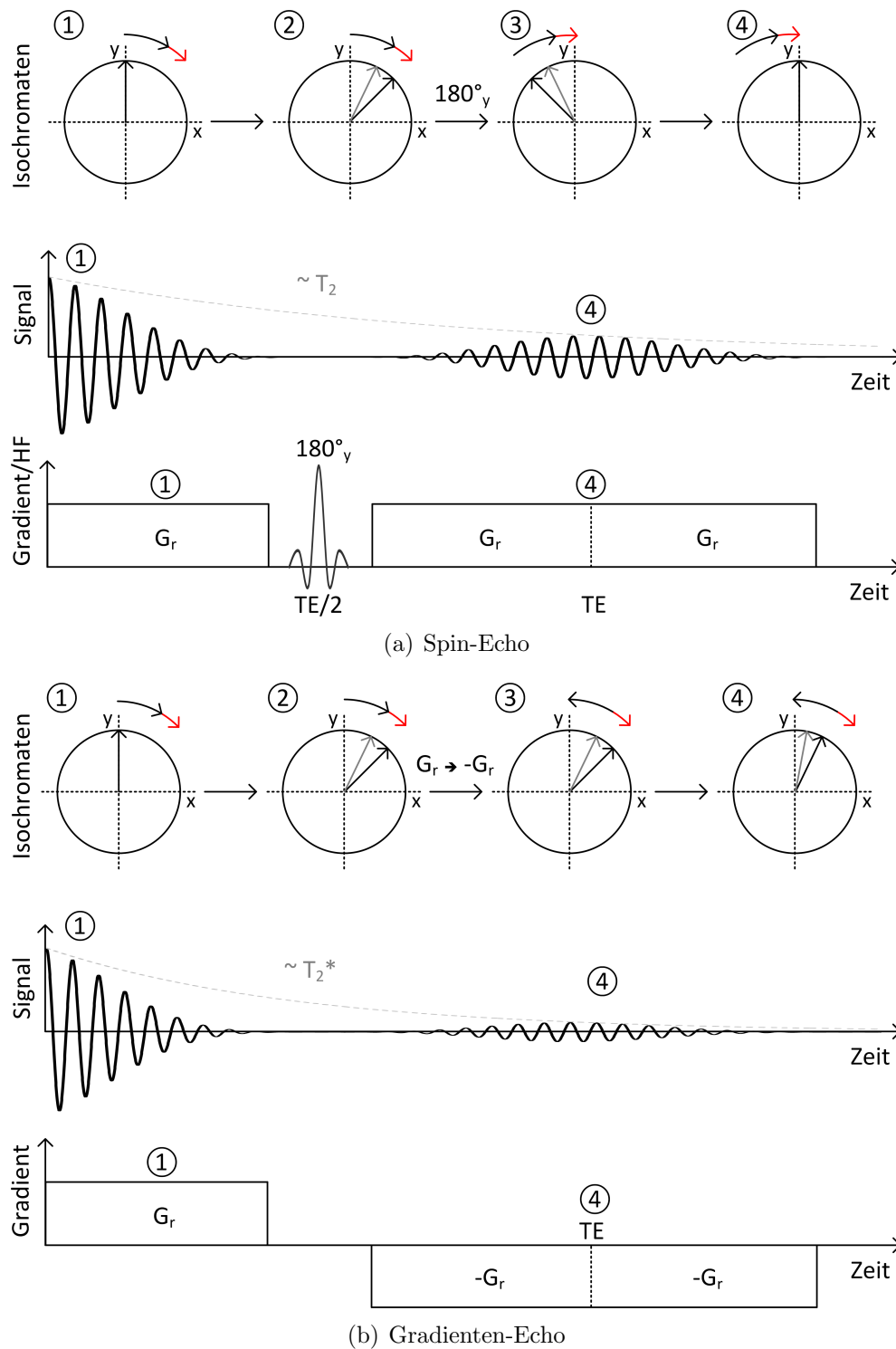


Abb. 2.4.: Vergleich der zeitlichen Spin-Entwicklung am Beispiel zweier Spin-Isochromaten bei Spin-Echo (a) und Gradienten-Echo (b) mit Zeitverlauf des jeweiligen Signals und der entsprechenden Gradienten bzw. des RF-Pulses. Beim Spin-Echo erfolgt durch den 180° -Puls eine Rotation der Spins um die entsprechende Achse, beim Gradienten-Echo wird die Präzessionsrichtung durch die Umkehrung des anliegenden Gradienten geändert. Dargestellt ist die Präzession für zwei Spin-Isochromaten. Die halbrunden Pfeile deuten Stärke und Richtung der Dephasierung durch den Auslese-Gradienten (schwarz) und eine Inhomogenität (rot) an.

Im Falle des Spin-Echos (a) wird nach einer bestimmten Zeit $TE/2$ ein Refokussierungspuls angewendet, welcher bewirkt, dass die Isochromaten um die Pulsachse rotiert werden (zwischen ② und ③). Da die Richtung des Phaseninkrements der auf die Spins wirkenden externen Felder gleich bleibt, sind unter Wirkung des Rephasiergradienten G_r nach einer weiteren Zeitspanne $TE/2$ alle Spins wieder in Phase und können als sog. Spin-Echo ④ detektiert werden.

Im Falle des Gradienten-Echos (b) erfolgt nach einer bestimmten Zeitspanne eine Umpolung des Gradienten $-G_r$ (zwischen ② und ③). Dadurch wird das durch diesen Gradienten auf die Isochromaten wirkende Phaseninkrement ebenfalls in seinem Vorzeichen geändert, wodurch eine Rephasierung statt findet und durch zunehmende Kohärenz ein Echo hervorgerufen wird. Wenn die von Dephasier- und Rephasiergradienten überstrichenen Flächen sich zu Null addieren, hat dieses sog. Gradienten-Echo maximale Intensität [7].

Der Unterschied zwischen Spin-Echo und Gradienten-Echo besteht darin, dass beim Gradienten-Echo nur die Einflüsse des Dephasiergradienten aufgehoben werden. Da externe Felder in ihrer Wirkung auf die Phase gleich bleiben, wird ihr dephasierender Einfluss nicht aufgehoben, sondern wirkt auch nach Anlagen des umgepolten Gradienten $-G_r$ fort (vgl. roter Pfeil in Abb. 2.4). Beim Spin-Echo bleibt die Wirkung von Gradient und externen Feldern bestehen. Durch die Rotation der Spins um die Achse führt das im Vergleich zur ersten $TE/2$ -Zeitspanne identisch gebliebene Phaseninkrement damit zu einer vollständigen Refokussierung nach der zweiten $TE/2$ -Zeitspanne. Zeitlich nicht konstante Dephasierungseffekte (wie Diffusion oder Spin-Spin-Relaxation, vgl. Kapitel 2.1.4) können niemals refokussiert werden, weshalb dennoch ein T_2 -Zerfall beobachtet wird. Im Falle des Gradienten-Echos können auch zeitlich konstante Dephasierungen (z.B. durch Inhomogenitäten) nicht mehr kompensiert werden, weshalb hier ein T_2^* -Zerfall erfolgt. Auch beim Spin-Echo erfolgt das Echo letztendlich durch Anwendung des Auslesegradienten. Der Refokussierungspuls führt zur Aufhebung der Einflüsse externer Felder, wenn der Auslesegradient exakt in der Zeit TE nach dem Refokussierungspuls die Fläche G_r überstrichen hat. Ansonsten weist auch dieses Echo eine anteilige T_2^* -Gewichtung auf [7].

Durch den fehlenden Refokussierungspuls kann die Echozeit TE beim Gradienten-Echo im Vergleich zum Spin-Echo stark verkürzt werden. Außerdem erfolgt bei Gradienten-Echo-Sequenzen die Anregung typischerweise mit kleinen Flipwinkeln, was eine kürzere Repetitionszeit TR ermöglicht [7].

2.2.2. Turbo-Spin-Echo-Sequenz

Die Turbo-Spin-Echo-Sequenz (kurz TSE, auch Fast Spin-Echo, kurz FSE oder rapid acquisition with relaxation enhancement, kurz RARE [59]) ist eine schnelle Variante der Spin-Echo-Sequenz.

Spin-Echo Für die Spin-Echo-Sequenz sind das Pulsdiagramm, welche die zeitliche Abfolge von HF-Pulsen, Gradienten und Auslesevorgängen zusammenfasst, und das k-Raum-Diagramm, welches die Wirkung der Gradienten und HF-Pulse auf die k-Raum-Position visualisiert, in Abb. 2.5 dargestellt. Als erster Schritt erfolgt ein Anregungspuls ①, der typischerweise einen Flipwinkel von 90° aufweist (vgl. Gleichung (2.13)).

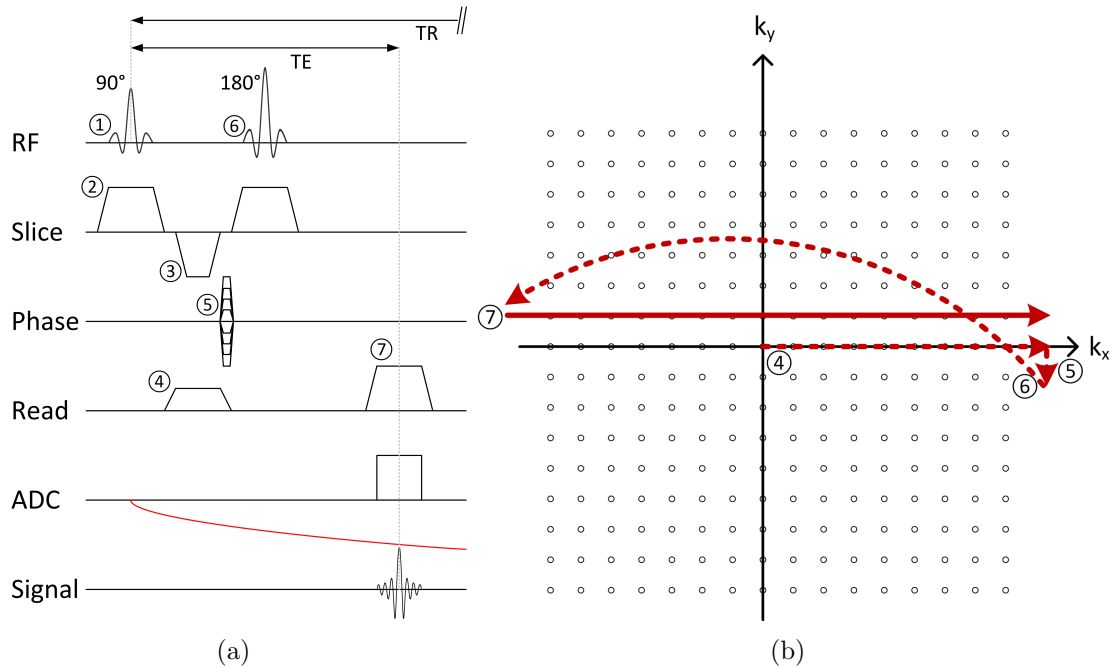


Abb. 2.5.: (a) Sequenzdiagramm der Spin-Echo-Sequenz, (b) zugehöriges k-Raum-Diagramm. Nach einem Anregungspuls (①, hier 90°) und Refokussierungspuls (⑥, hier 180°) wird nach Verstreichen der Echozeit TE ein Echo aufgenommen. Nach der Repetitionszeit TR erfolgt eine Wiederholung der Aufnahme mit geänderten Phasenkodiergradienten ⑤. Die durchgezogenen Linien deuten an, wann der Analog-Digital-Wandler (engl. Analog-to-digital-converter, ADC) geschaltet ist. In dieser Zeit erfolgt eine Datenaufnahme. Gestrichelte Linien werden demnach nicht aufgenommen. Tatsächlich erfolgt eine Aufnahme nur im Plateaubereich der Gradienten, d.h. nur in dem durch Punkte angedeuteten Bereich des k-Raums.

Um gezielt nur eine Schicht anzuregen, wird gleichzeitig zu diesem Puls ein sog. Schichtselektionsgradient ② geschaltet, welcher eine lineare Variation der Larmorfrequenzen in z-Richtung bewirkt (vgl. Gleichung (2.15)). Die schichtselektive Anregung wird dadurch erzielt, dass durch Modulation des Anregungspulses ein definiertes Frequenzspektrum angeregt wird. Durch Variation der zentralen Frequenz des Pulses kann die Lage der Schicht auf der z-Achse geändert werden. Durch Variation der Amplitude des Schichtselektionsgradienten wird die Dicke der anzuregenden Schicht beeinflusst. Eine während der Anregung erfolgte Dephasierung wird mit einem Schicht-Rephasierungsgradienten ③ ausgeglichen.

Ein Gradient in Ausleserichtung (x-Richtung) ④ bewirkt zunächst eine gezielte Spin-

Dephasierung. Wie in Abschnitt 2.2.1 beschrieben, erfolgt durch einen Refokussierungspuls ⑥ nach der Zeitdauer $TE/2$ eine Spinrotation, so dass unter Anwendung eines weiteren Gradienten ⑦ schließlich ein Spin-Echo beobachtet wird. Die Zeitdauer zwischen Anregung und Spin-Echo wird als Echozeit TE bezeichnet.

Um eine Ortsauflösung auch in y -Richtung zu ermöglichen, wird zusätzlich ein Phasenkodiergradient ⑤ eingesetzt. Dieser verursacht für einen begrenzten Zeitraum eine Spin-Dephasierung in y -Richtung. Um eine räumliche Auflösung zu erzielen, muss diese Dephasierung mehrmals mit unterschiedlichen Gradientenstärken durchgeführt werden. Die Phasenkodierung verursacht den eigentlichen Zeitaufwand bei der MR-Bildgebung. Denn es muss in der Regel zunächst eine T_1 -Relaxation (vgl. Tabelle 2.1) des Magnetisierungsvektors entlang der Longitudinalachse erfolgen, damit für einen erneuten Anregungspuls genügend Magnetisierung zur Verfügung steht. Die Zeitdauer bis zu einer erneuten Spin-Anregung in der Schicht wird als Repetitionszeit TR bezeichnet.

Turbo-Spin-Echo Im Vergleich zur Spin-Echo-Sequenz werden bei der Turbo-Spin-Echo-Sequenz nach dem Anregungspuls mehrere korrespondierende Refokussierungspulse und Auslesevorgänge durchgeführt. Die Sequenz wurde 1986 unter der Bezeichnung Rapid acquisition with relaxation enhancement (RARE) von Hennig et al. [59] als bildgebende Variante der Carr-Purcell-Meiboom-Gill-Sequenz (CPMG-Sequenz) [16, 100] vorgestellt.

Durch die sogenannten CPMG-Bedingungen wird sichergestellt, dass sich entstehende Echos auch bei nicht perfekten Refokussierungspulsen konstruktiv überlagern und keine Auslöschung erfolgt [7, 100, 156]:

- Die Phasen von Anregungspuls und Refokussierungspulsen sind zueinander um 90° versetzt.
- Die Echos haben einen festen zeitlichen Abstand ES (engl. Echo Spacing, Echoabstand) zueinander; der Abstand von Anregungspuls zu Refokussierungspuls sowie der Abstand von Refokussierungspulsen zu einem Echo beträgt $ES/2$.
- Die von einem Spin-Isochromaten zwischen zwei beliebigen Refokussierungspulsen akkumulierte Phase muss stets gleich sein.

Die Turbo-Spin-Echo-Sequenz ist in Abb. 2.6 dargestellt. Statt das mit der Konstante T_2 exponentiell abfallende Signal nach einem einmaligen Auslesen relaxieren zu lassen, wird es mehrfach erneut refokussiert ②. Vor jedem Echo erfolgt eine neue räumliche Kodierung durch einen Phasenkodiergradienten ③; danach wird die Kodierung durch einen jeweils entgegengesetzten Gradienten ⑤ wieder rückgängig gemacht. Somit werden mit einem Anregungspuls mehrere k -Raum-Linien aufgezeichnet [7].

Die mehrfache Echo-Aufzeichnung wird als Echozug (engl. Echo train, ET) bezeichnet. Die

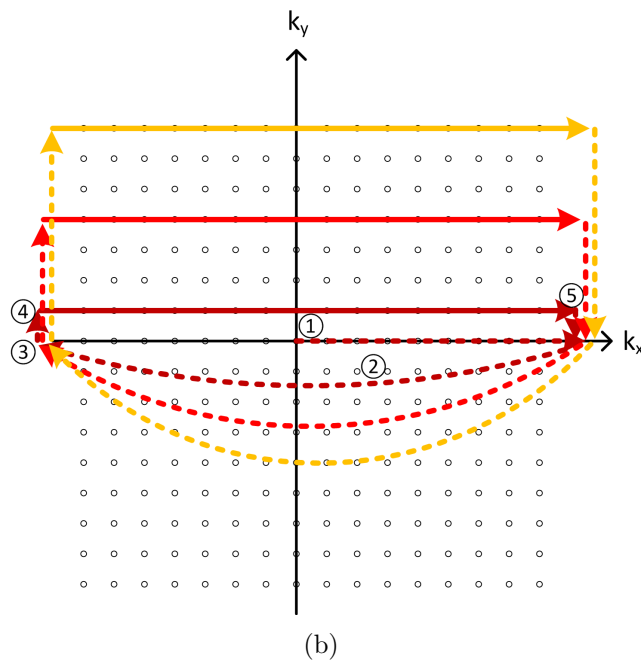
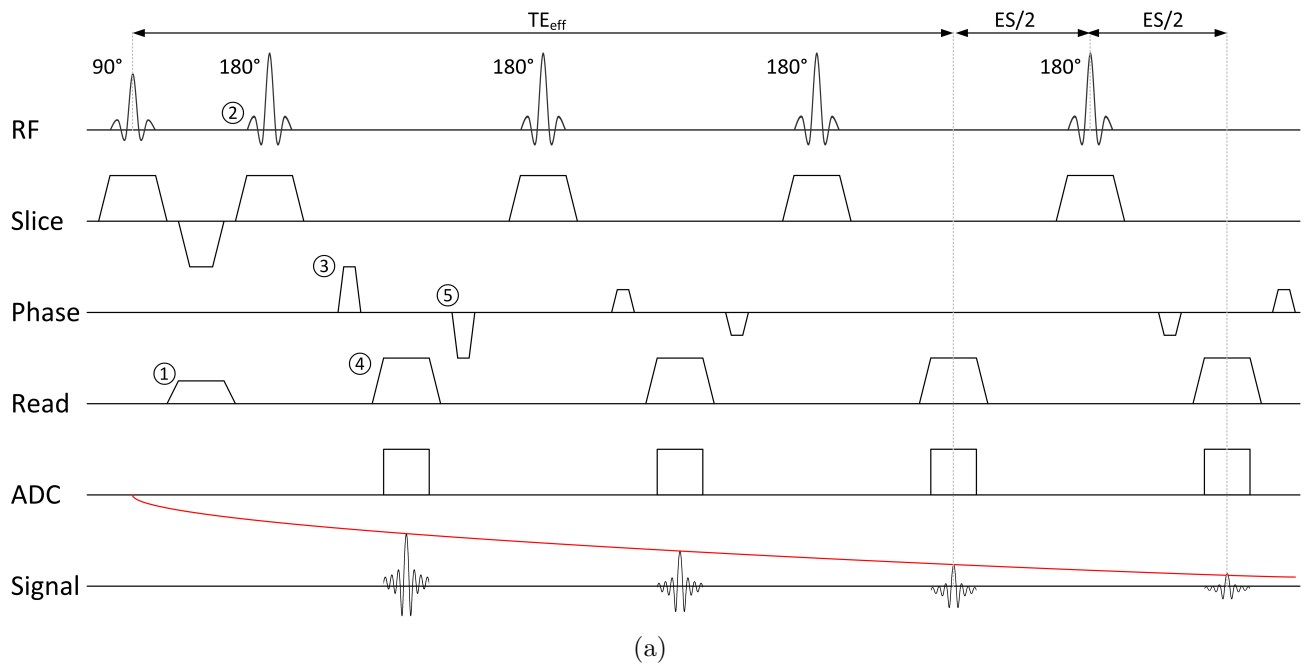


Abb. 2.6.: (a) Sequenzdiagramm der Turbo-Spin-Echo-Sequenz, (b) zugehöriges k-Raum-Diagramm. Nach dem Dephasierungsgradienten ① folgt ein Refokussierungspuls ②. Der Phasenkodiergradient ③ legt die aufzunehmende k-Raum-Zeile fest, welche unter dem Auslesegradienten ④ abgetastet wird. Anschließend wird der Einfluss des Phasenkodiergradienten durch einen umgekehrt gepolten Gradienten wieder aufgehoben ⑤. Danach erfolgt eine Wiederholung der Schritte ab ② mit geänderten Phasenkodiergradienten. Zwei weitere Wiederholungen innerhalb eines Echozugs sind in (b) in zunehmender Helligkeit dargestellt.

Anzahl der Echos in einem Echozug werden mit dem Turbofaktor charakterisiert. Gegenüber der Spin-Echo-Sequenz kann durch die mehrfache Echoaufnahme in einem Echozug also eine zeitliche Beschleunigung um den Turbofaktor erreicht werden.

Eine Konsequenz aus der mehrfachen Echo-Aufzeichnung ist, dass jedes Echo im Echozug eine andere Echozeit aufweist. Formal wird zur Charakterisierung der Echozeit der Sequenz die Echozeit des Echos ohne Phasenkodierung (also $k_y = 0$) herangezogen, welche oftmals als effektive Echozeit TE_{eff} bezeichnet wird.

Der exponentielle Abfall, der die mehrfache Echo-Aufzeichnung nach einem HF-Anregungspuls überlagert, hat Auswirkungen auf die Bildqualität (mehr dazu im Abschnitt 2.3.2), was eine Beschränkung des maximal erzielbaren Turbofaktors nach sich zieht. Zudem ist die mehrfache Applikation von HF-Pulsen in kurzer Zeit mit einer erhöhten Leistungsdeposition ins Gewebe verbunden, was bei hohen Feldstärken und Flipwinkeln zu zusätzlichen Beschränkungen führt. Ausführliche Untersuchungen hierzu finden sich z.B. in der Arbeit von Weigel [156].

2.2.3. Echoplanar-Bildgebung

Die Echoplanar-Bildgebung (engl. Echo Planar Imaging, EPI) [97] basiert auf der Gradienten-Echo-Sequenz.

Gradienten-Echo Bei der Gradienten-Echo-Sequenz (Abb. 2.7) wird nach dem Anregungspuls (mit Flipwinkel α) nur ein einzelnes Echo aufgezeichnet. Anschließend erfolgt eine erneute Schichtanregung mit geänderten Phasenkodiergradienten ② erst wieder nach der Repetitionszeit TR .

Echoplanar-Bildgebung Im Unterschied dazu werden bei der EPI-Sequenz (Abb. 2.8) durch bipolare Auslese-Gradienten (③ und ⑤) mehrfach weitere Gradienten-Echos erzeugt, wobei die Signalintensität mit der Zeitkonstante T_2^* abnimmt. Die räumliche Kodierung in Phasenkodierrichtung erfolgt dabei zwischen zwei Auslese-Gradienten. Diese sehr kurzen Phasenkodiergradienten ④ werden als Phase Blips (blip, deutsch: Zacke, Pieps) bezeichnet. Weil es sich um einen reinen Gradienten-Echozug ohne Refokussierungspulse handelt, kann eine sehr schnelle Datenaufnahme erfolgen. Eine zusätzliche Beschleunigung wird durch das sog. Ramp Sampling (deutsch: Rampenabtastung) möglich (vergleiche Kapitel 2.5.1). Dabei erfolgt bereits während der Umpolung der Auslesegradienten, in Abb. 2.8(a) dargestellt durch die linear steigenden und fallenden Flanken von ③ und ⑤, eine Datenaufnahme. Dies führt zu einer Verkürzung der Dauer, für die die Lesegradienten geschaltet sein müssen. Mit der EPI-Sequenz ist bei modernen Tomographen die Aufnahme einer kompletten Schicht innerhalb von Millisekunden möglich [7].

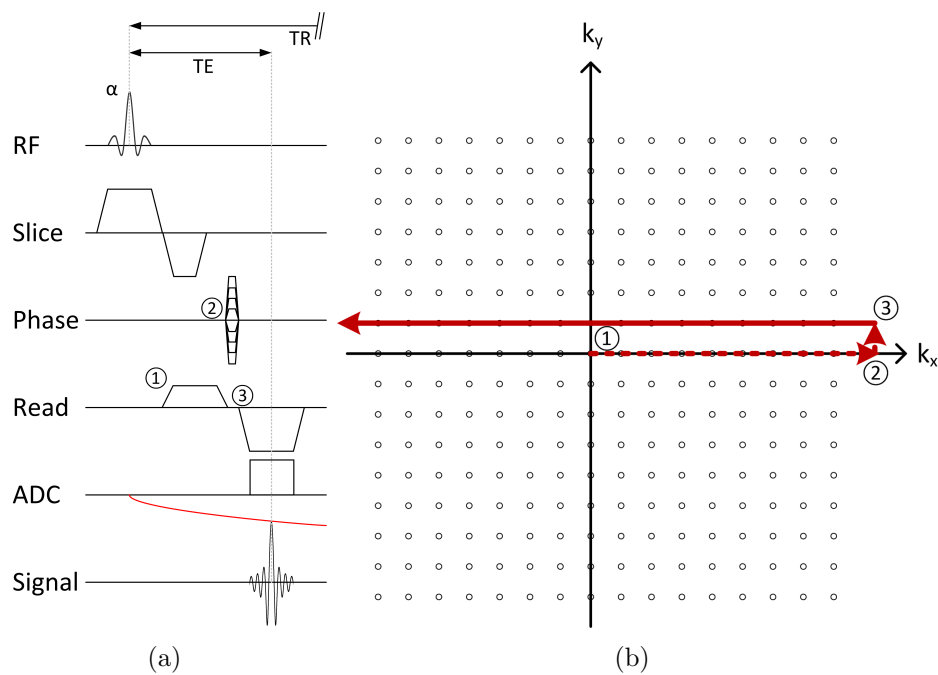


Abb. 2.7.: (a) Sequenzdiagramm der Gradienten-Echo-Sequenz, (b) zugehöriges k-Raum-Diagramm. Nach dem Anregungspuls entsteht durch den umgepolten Auslesegradienten ③ um die Echozeit TE ein Gradienten-Echo. Nach der Repetitionszeit TR kann eine Wiederholung der Aufnahme mit geänderten Phasenkodiergradienten ② erfolgen.

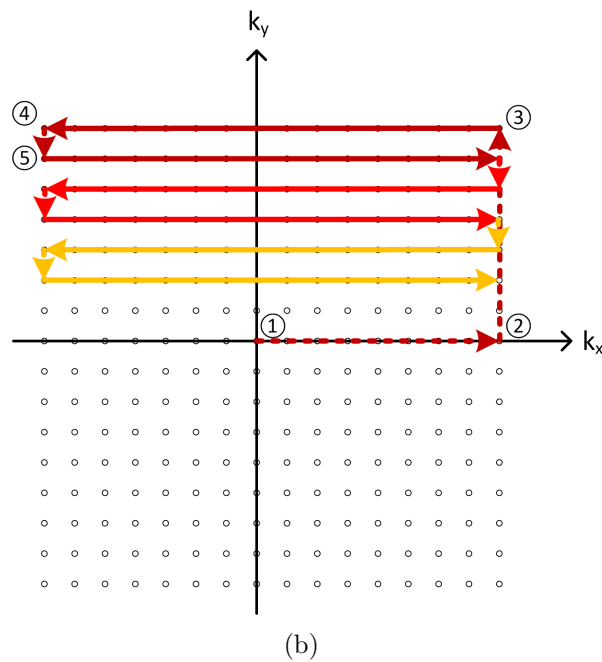
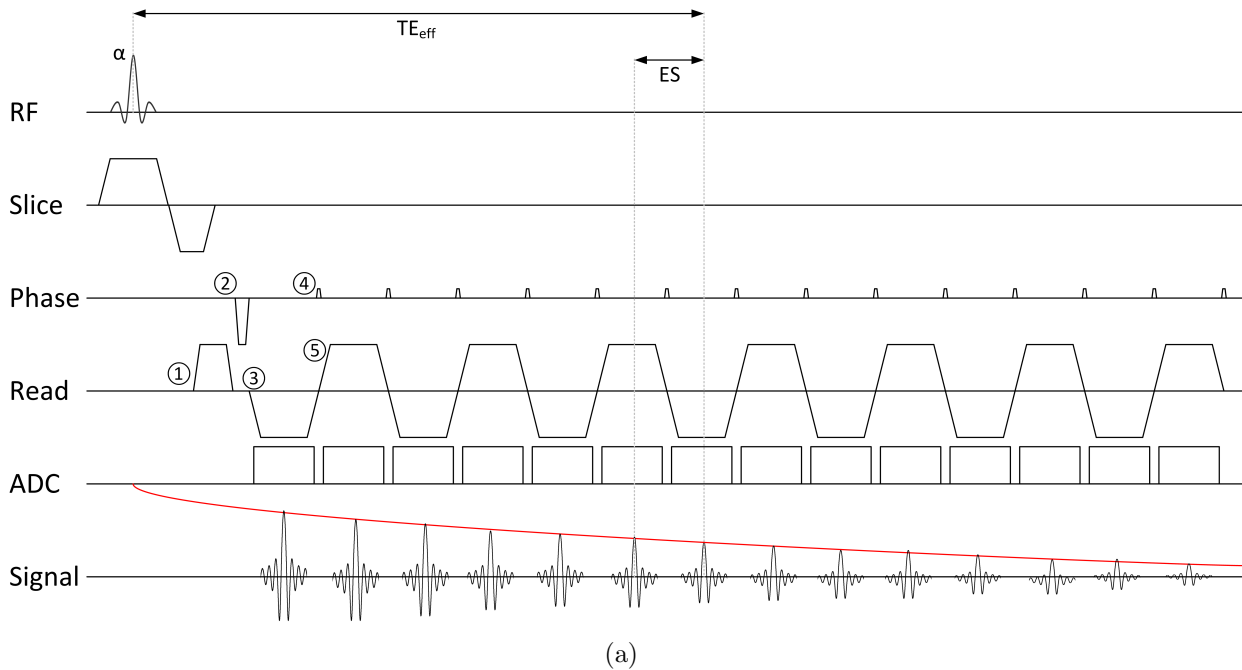


Abb. 2.8.: (a) Sequenzdiagramm der EPI-Sequenz, (b) zugehöriges k-Raum-Diagramm. Nach dem Dephasiergradienten in Ausleserichtung ① wird durch den Phasenkodiergradienten ② die äußerste k-Raum-Zeile selektiert und unter dem Auslesegradienten ③ aufgenommen. Durch einen Phase Blip ④ erfolgt der Sprung auf die benachbarte k-Raum-Zeile. Dort erfolgt die k-Raum-Abtastung unter einem entgegengesetzt gepolten Auslesegradienten ⑤. Die nächsten vier abgetasteten Zeilen des gleichen Echozugs sind in (b) in zunehmender Helligkeit dargestellt. Die k-Raum-Abtastung erfolgt meanderförmig.

Durch die fehlenden Refokussierungspulse ergibt sich eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Feldinhomogenitäten (vgl. Abb. 2.4), die sich durch Signalauslöschungen und geometrische Verzerrungen im Bild äußert [76]. Zudem treten aufgrund der sehr schnellen Aufnahme weitere Hardware- und Physiologie-bedingte Artefakte auf [7]. Zusammen mit der erforderlichen Ramp Sampling-Korrektur ergibt sich somit bei der EPI-Sequenz ein erhöhter Nachverarbeitungs- und Korrekturaufwand. Details dazu finden sich in Kapitel 2.5.

2.2.4. Parallele Bildgebung

Zusätzlich zu oder auch unabhängig von schnellen Pulssequenzen ist eine Messzeitverkürzung mit paralleler Bildgebung möglich. Diese macht sich den mittlerweile routinemäßigen Einsatz von Mehrkanalspulen in der MR-Bildgebung zunutze. Weisen die Spulen unterschiedliche Detektionssensitivitäten auf, können diese als Zusatzinformation genutzt werden, was es ermöglicht, den k-Raum in Phasenkodierichtung unvollständig abzutasten (sog. Unterabtastung) und dabei Messzeit einzusparen. Die Unterabtastung führt jedoch ohne adäquate Rekonstruktion aufgrund der Verletzung des Nyquist-Kriteriums zu Einfaltungsartefakten (vgl. Kapitel 2.3.1).

Es existiert eine Vielzahl an parallelen Bildgebungstechniken (z.B. [44, 45, 56, 72, 122, 139, 162]). Ein Überblick über unterschiedliche Methoden findet sich z.B. in [10]. Im Folgenden wird die für diese Arbeit relevante Methode GRAPPA (engl. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions, [45]) sowie deren Vorläufer behandelt.

Bei GRAPPA handelt es sich um eine k-Raum-basierte Technik, bei der fehlende k-Raum-Linien mit Hilfe von Informationen rekonstruiert werden, welche aus einem zusätzlich aufgenommenen k-Raum-Datensatz, dem Autokalibrations-Signal (engl. auto calibration signal, ACS) gewonnen werden.

GRAPPA geht aus den Verfahren SMASH (engl. für simultaneous acquisition of spatial harmonics, [139]) und AUTO-SMASH [56, 72] hervor. Bei diesen Verfahren werden zuvor gemessenen Spulensensitivitäts-Profile zu räumlichen harmonischen Funktionen kombiniert. Unter Ausnutzung des Fourier-Shift-Theorems kann damit von aufgenommenen auf fehlende k-Raum-Zeilen geschlossen werden. Im Unterschied zur SMASH-Methode, bei der ein Spulensensitivitätsprofil ermittelt werden muss, kann bei AUTO-SMASH die zur Kombination notwendige Information aus Nyquist-abgetasteten Autokalibrationslinien (ACS) in der k-Raum-Mitte gewonnen werden. Da alle SMASH-Derivate keine Einzelspulenkanäle, sondern nur ein Gesamtbild rekonstruieren, sind sie anfällig gegenüber Phasenauslöschungen und geringem SNR [10]. Zudem setzen alle SMASH-Verfahren voraus, dass sich die Spulensensitivitäten in harmonische Funktionen entwickeln lassen, was in der Praxis oft schwer zu erreichen ist.

GRAPPA [45] ermöglicht im Gegensatz zu den SMASH-Verfahren die Rekonstruktion von

Einzelspulenkanälen, indem ein Fit für jeden Spulenkanal separat durchgeführt wird, was mehr Freiheitsgrade bei der Entwicklung der harmonischen Funktionen erlaubt. Dies vermeidet Phasenauslöschungen und ermöglicht ein im Vergleich zu SMASH-Methoden signifikant höheres SNR nach Kombination der Einzelkanäle. Dabei werden mehrere Positionen $h\Delta k_x$ mit $h = h_l, \dots, h_r$ in Frequenzkodierrichtung und mehrere Nachbar-k-Raum-Zeilen in Phasenkodierrichtung in den Fit einbezogen (sog. GRAPPA-Kernel). Das k-Raum-Signal S_j des j-ten Spulenkanals in der zu rekonstruierenden k-Raum-Zeile $k_y - m\Delta k_y$ lässt sich dann aus den gemessenen k-Raum-Zeilen $k_y - bR\Delta k_y$ ermitteln:

$$S_j(k_y - m\Delta k_y, k_x) = \sum_{l=1}^L \sum_{b=0}^{n_b-1} \sum_{h=h_l}^{h_r} w_{jm}^{l,b,h} S_j(k_y - bR\Delta k_y, k_x - h\Delta k_x). \quad (2.21)$$

Δk_y ist der Abstand zweier k-Raum-Zeilen im voll abgetasteten k-Raum, Δk_x der Abstand in Frequenzkodierrichtung und L die Anzahl der Spulenkanäle. Der Beschleunigungsfaktor R beschreibt das Verhältnis von Linien im Ziel-k-Raum zu denen, die aufgenommen wurden. Ein Faktor R=2 bedeutet also, dass jede zweite Linie rekonstruiert werden muss. $w_{jm}^{l,b,h}$ sind die zu bestimmenden GRAPPA-Gewichtungsfaktoren.

In Matrixschreibweise lässt sich diese Gleichung darstellen als:

$$\hat{S}_t = \hat{w}^m \hat{S}_s. \quad (2.22)$$

\hat{S}_t ist dabei der Vektor der Zielpunkte, \hat{S}_s der Vektor der Quellpunkte. \hat{w}^m ist die Matrix der Gewichtungsfaktoren.

Die Gewichtungsfaktoren lassen sich bestimmen, indem für \hat{S}_t und \hat{S}_s gemessene Zeilen aus dem ACS-Bereich des k-Raums verwendet werden und die Pseudoinverse von \hat{S}_s bestimmt wird. Eine erhöhte Stabilität wird erreicht, indem die Kalibrationsdaten über möglichst viele Positionen im ACS-Bereich gemittelt werden. GRAPPA-Kalibration ① und -Rekonstruktion ② sind in Abb. 2.9 dargestellt.

Die mit der parallelen Bildgebung einhergehende Verkürzung der Messzeit führt zu einer Reduktion des SNR in Abhängigkeit vom Beschleunigungsfaktor R: $\text{SNR} \propto R^{\frac{1}{2}}$.

Zusätzlich ergibt sich eine Abhängigkeit des erzielbaren SNR aus der Geometrie der einzelnen Spulen. Gibt es zu große Überlappungen in der Sensitivität der Einzelspulen, kann es zu einer Rauschverstärkung kommen. Diese variiert ortsabhängig und ist unter anderem abhängig von Beschleunigungsfaktor und Geometrie der Spule und wird mit dem Begriff g-Faktor g bezeichnet [136].

Somit ergibt sich für das SNR einer um den Faktor R beschleunigten Aufnahme [121]:

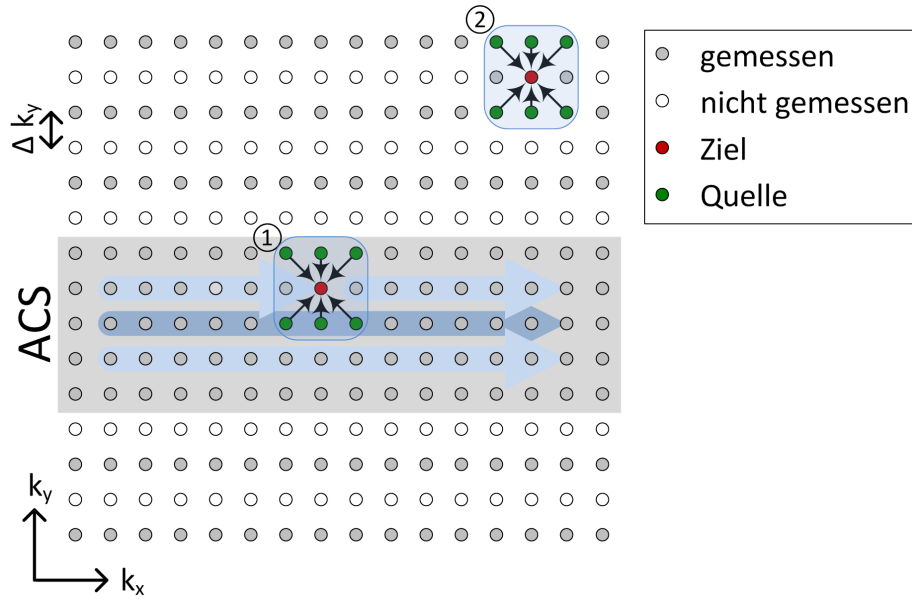


Abb. 2.9.: GRAPPA-Kalibration ① und -Rekonstruktion ② für einen Beschleunigungsfaktor $R = 2$. Die Kalibration erfolgt durch Schieben (angedeutet durch die Pfeile) des GRAPPA-Kernels (hellblaue, abgerundete Box) über mehrere Positionen im gesamten ACS-Bereich (graue Box). Nach Ermittlung der Gewichtungsfaktoren ist eine Rekonstruktion nicht aufgenommener k-Raum-Punkte mit Gleichung (2.21) möglich ②. Nicht dargestellt ist die zusätzliche Spulendimension.

$$\text{SNR}_R = \frac{\text{SNR}_0}{g\sqrt{R}}. \quad (2.23)$$

Dabei entspricht SNR_0 dem SNR einer unbeschleunigten Referenzaufnahme.

Der SNR-Reduktion steht eine Verkürzung der Messzeit um den Faktor R und somit eine Erhöhung der zeitlichen Auflösung gegenüber. Diese spielt beispielsweise bei funktioneller Bildgebung (vgl. Kapitel 2.6) eine große Rolle. Alternativ ist eine Steigerung der räumlichen Auflösung möglich, wenn durch die parallele Bildgebung die Anzahl der Akquisitionsschritte im Vergleich zur unbeschleunigten Messung konstant gehalten und die k-Raum-Abdeckung (vgl. Kapitel 2.3.1) stattdessen erhöht wird.

Speziell bei der Echoplanar-Bildgebung führt parallele Bildgebung durch Verkürzung des Echozugs zu einer Reduktion von geometrischen Artefakten. Gleichzeitig findet während der Aufnahme des verkürzten Echozugs weniger T_2^* -Signalabfall statt, was wiederum zu einer Erhöhung des SNR führt, weswegen sich hier der Term \sqrt{R} in Gleichung (2.23) relativiert [136].

2.3. Theorie bildgebender Systeme

2.3.1. Räumliche Antwortfunktion

Nach der Fourier-Theorie wäre zur exakten Abbildung der Spindichte eines Objekts die Aufnahme unendlich vieler k -Raum-Positionen erforderlich.

Praktisch gibt es jedoch aus technischen und zeitlichen Gründen zwei Limitierungen in der MR-Bildgebung: Zum einen erfolgt die Abtastung des k -Raums an diskreten Stützstellen k_i , zum anderen ist die Aufnahme finit, d.h. die Anzahl der Stützstellen ist beschränkt auf einen meist symmetrisch um 0 liegenden, zwischen $-k_{max}$ und $+k_{max}$ begrenzten Bereich des k -Raums.

Diskrete Abtastung Mathematisch entspricht die diskrete Abtastung einer Multiplikation der Spindichte mit einer Kamm-Funktion der Periodizität Δk . Nach dem Faltungstheorem führt eine Multiplikation zweier Funktionen im k -Raum zur Faltung der zugehörigen Fourier-Transformationen im dazu reziproken Bildraum. Die Fourier-Transformation der Kamm-Funktion ergibt wieder eine Kamm-Funktion, jedoch mit der Periodizität $\frac{1}{\Delta k}$. Die diskrete Abtastung führt also zu einer periodischen Abbildung der Spindichte im Bildraum.

Dies bedeutet, dass der abbildbare Bereich auf die Ausdehnung $FOV = \frac{1}{\Delta k}$ beschränkt ist. Dabei bezeichnet FOV das sog. Field of View (deutsch: Gesichtsfeld). Wird ein Objekt mit der Ausdehnung $L > FOV$ abgebildet, ergeben sich deshalb Einfaltungen (sog. Aliasing) im FOV. Das Nyquist-Kriterium [105] ist die Bedingung an den minimalen k -Raum-Abstand Δk , der eine einfaltungsfreie Abbildung eines Objekts der Ausdehnung L ermöglicht:

$$\frac{1}{\Delta k_{\text{Nyquist}}} = FOV \geq L. \quad (2.24)$$

Finite Abtastung Die finite Abtastung entspricht im k -Raum einer Multiplikation des unendlich ausgedehnten k -Raums mit einer Box-Funktion der Breite $|2k_{max}|$. Die Fourier-Transformation einer Box-Funktion führt zu einer sinc-Funktion im Ortsraum:

$$\text{sinc}(k_{max}r) = \frac{\sin(k_{max}r)}{k_{max}r}. \quad (2.25)$$

Die Faltung der Spindichte mit einer sinc-Funktion bewirkt somit eine Signalmodulation im Bild. Diese ist besonders an scharfen Intensitätsübergängen als Überschwinger beobachtbar (bekannt als Gibbs-Ringing oder Gibbssches Phänomen [40]). Diese Überschwinger sind auch für große Werte von k_{max} sichtbar und verschwinden erst im Limit $k_{max} \rightarrow \infty$.

Räumliche Antwortfunktion Durch das Aufnahmeverfahren bedingte Effekte, wie die oben beschriebenen, führen somit zu Unterschieden zwischen dem tatsächlichen Objekt und dessen bei der Aufnahme entstehenden Bild. Sie können mit der sog. Punktverteilungsfunktion (engl. Point Spread Function, PSF) [54] beschrieben werden:

$$\text{Bild}(\vec{r}) = \int_V \text{PSF}(\vec{r}, \vec{r}') \cdot \text{Objekt}(\vec{r}') d\vec{r}' = \underbrace{\text{PSF}(\vec{r}) \otimes \text{Objekt}(\vec{r})}_{\text{stationär, translationsinvariant}}. \quad (2.26)$$

Die PSF charakterisiert das Bild, welches man bei der Abbildung eines Punktoobjekts erhält. Ein äquivalentes Konzept stellt das der räumlichen Antwortfunktion (engl. Spatial Response Function, SRF) dar [13, 98]. Diese Funktion beschreibt für einen einzelnen Punkt im Bild den räumlichen Ursprung des Signals im Objekt. Während die PSF jedoch nach der Anzahl der Bildpunkte diskretisiert ist, stellt die SRF eine kontinuierliche Funktion dar [41].

Das Äquivalent der SRF im k-Raum wird als (zweiseitige) Modulationstransferfunktion (MTF) [141] bezeichnet. Sie ergibt sich aus der Fouriertransformation der SRF:

$$\text{MTF} = FT(\text{SRF}). \quad (2.27)$$

Abb. 2.10 illustriert die in den vorherigen Abschnitten beschriebenen Effekte von diskreter und finiter Abtastung in k-Raum und Bildraum. Das Hauptmaximum beschreibt den Anteil, den der ursprünglich abzubildende Punkt am Bild hat. Gemäß dem Rayleigh-Kriterium [124] kann aus der Linienbreite bei 64% Intensität die räumliche Auflösung bestimmt werden. Die Nebenmaxima der oszillierenden sinc-Funktion beschreiben Beiträge von Nachbarpunkten im Objekt, stellen also eine Kontamination im Bild dar. Ihre Höhe relativ zum Hauptmaximum stellt somit ein Maß für die Kontamination dar. Das FOV illustriert den Bereich, nach dem eine periodische Wiederholung des Signals stattfindet. Die Auswirkungen der Nebenmaxima in Form von Gibbs-Ringing auf die Bildgebung zeigt Abb. 2.10(c).

2.3.2. Manipulation der Modulationstransferfunktion

Im allgemeinen Fall der MR-Bildgebung lässt sich die Modulationstransferfunktion (2.27) als Produkt aus Signalgewichtung S_k , einer retrospektiven Filterfunktion f_k und der k-Raum-Dichte ρ_k darstellen [46]:

$$\text{MTF}(k) = S_k \cdot f_k \cdot \rho_k. \quad (2.28)$$

Die k-Raum-Dichte definiert sich dabei zu:

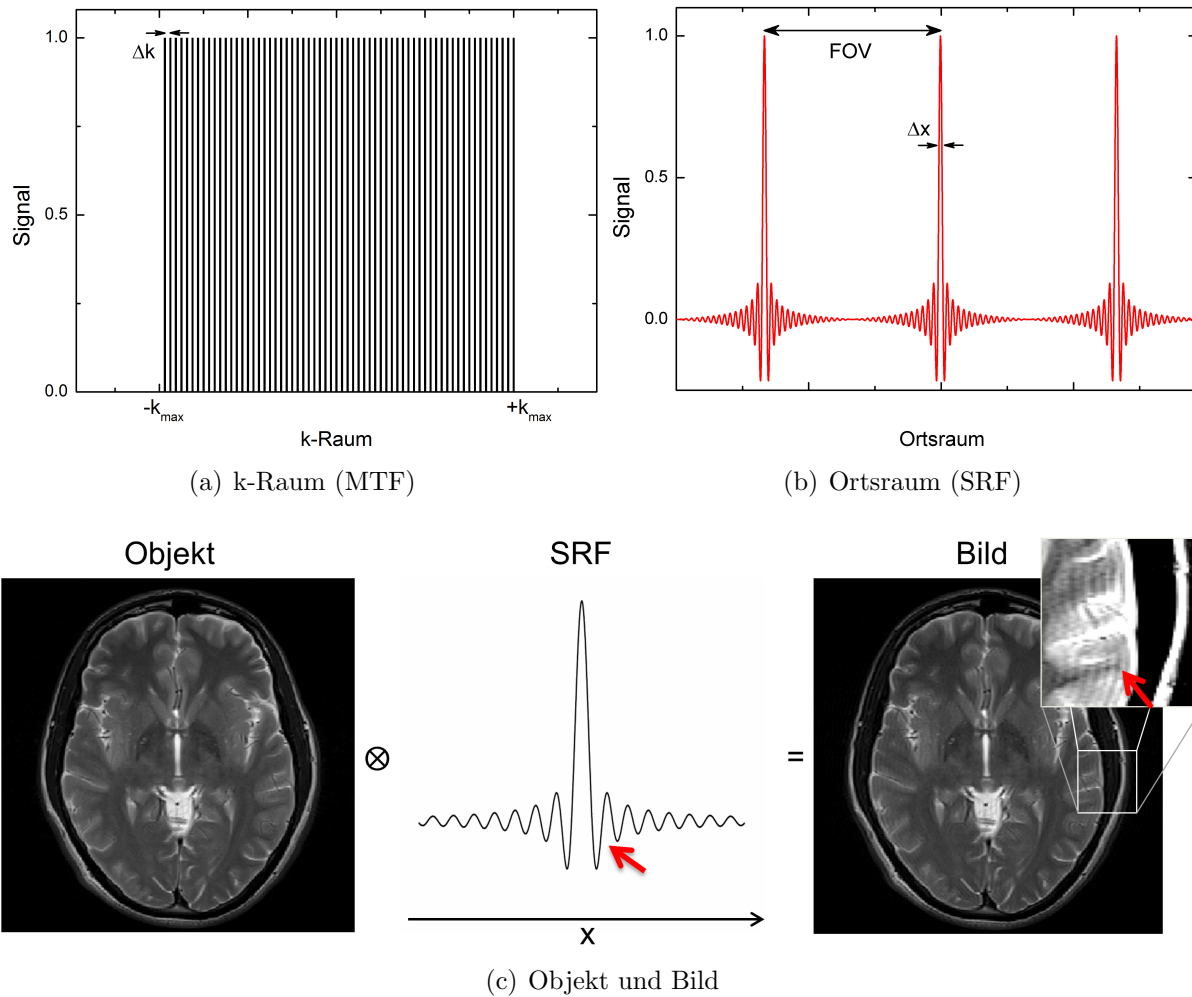


Abb. 2.10.: k-Raum (a) und Ortsraum (b) eines MR-Experiments mit 64 Phasenkodierschritten. Die finite Abtastung ist an der Beschränkung auf den k-Raum-Bereich zwischen $-k_{max}$ und $+k_{max}$, die Diskretisierung am Abstand Δk zwischen zwei Abtaststellen erkennbar. Die Diskretisierung bewirkt eine periodische Wiederholung der SRF im Abstand $FOV = \frac{1}{\Delta k}$, die finite Abtastung führt zur sinc-artigen Gestalt der SRF. Aus der Breite des Hauptmaximums bei 64 % Amplitude lässt sich die räumliche Auflösung Δx des MR-Experiments ermitteln. (c) Illustration einer Bildgebung mit der Abbildungsgleichung (2.26) und das dabei auftretende Gibbs-Ringing in Form von Streifenartefakten.

$$\rho_k = \frac{\Delta k_{\text{Nyquist}}}{\Delta k} \cdot N_k. \quad (2.29)$$

Dabei ist $\Delta k_{\text{Nyquist}}$ der maximale Abstand zweier k-Raum-Positionen, bei dem das Nyquist-Kriterium erfüllt ist, Δk der tatsächliche Abstand zweier benachbarter k-Raum-Positionen und N_k die Häufigkeit, mit der die jeweilige k-Raum-Position aufgenommen wird.

Es gibt also vier Faktoren, die die Gestalt der MTF und somit der SRF beeinflussen: Die Signalgewichtung S_k , der retrospektive Filter f_k , die Abstände der k-Raum-Positionen Δk sowie die Anzahl der Abtastungen N_k pro k-Raum-Position. Jedoch stehen je nach Aufnahmeverfahren nicht alle Freiheitsgrade zur Verfügung.

Wird der k-Raum kartesisch abgetastet, d.h. ist der Abstand der k-Raum-Linien Δk konstant, und wird jede Linie gleich oft abgetastet, so gilt $\rho_k = \text{const.}$ Im Falle einer Bildgebung, bei der sich zwischen den Ausleseschritten eine Gleichgewichtsmagnetisierung aufbauen kann, beispielsweise eine Spin-Echo-Sequenz mit ausreichend langem TR, kann auch die Signalgewichtung als konstant angenommen werden: $S_k = \text{const.}$ Somit bleibt in diesem Falle nur der retrospektive Filter f_k als Variationsmöglichkeit.

Im Folgenden sollen nun gängige Situationen der kartesischen Bildgebung diskutiert werden (in allen Fällen gilt $\rho_k = \text{const.}$).

- **$S_k = \text{const.}, f_k = \text{const.}$**

Dies ist der klassische Fall der im vorigen Abschnitt beschriebenen endlichen k-Raum-Abtastung. Da alle drei Faktoren konstant sind, ergibt sich als MTF die oben beschriebene Box-Funktion, deren Fourier-Transformation zur beschriebenen sinc-artigen SRF führt, welche Gibbs-Artefakte an Objektkanten verursacht (vgl. Abb. 2.11(a)).

- **$S_k = \text{const.}, f_k \neq \text{const.}$**

Durch retrospektive Anwendung eines Filters, der in der Regel die k-Raum-Peripherie schwächer gewichtet als das k-Raum-Zentrum, können die Nebenmaxima in der SRF reduziert werden, da diese gerade durch den Übergang an den k-Raum-Grenzen hervorgerufen werden (vgl. Abb. 2.10). Mit der schwachen Gewichtung hoher Frequenzen geht jedoch ein Auflösungsverlust einher, der sich im verbreiterten Hauptmaximum der SRF bemerkbar macht. Je nach Filter ergeben sich unterschiedliche Nebenmaxima-Reduktionen bzw. Hauptmaximum-Verbreiterungen [54]. In Abb. 2.11(b) ist beispielhaft die Anwendung eines von Hann- bzw. Hanning-Filters [9] dargestellt, der folgende Form hat: $f_k = \frac{1}{2} \left[1 + \cos \left(\frac{2\pi(k-N/2)}{N} \right) \right]$.

- **$S_k \neq \text{const.}, f_k = \text{const.}$**

Wie in Abschnitt 2.2 diskutiert, findet zwischen den Echos einer Multi-Echo-Aufnahme Signalrelaxation statt, die Signalgewichtung S_k ist also nicht mehr konstant. Die sich ergebende Form hängt also einerseits von den Relaxationszeiten des untersuchten

Objekts ab. Andererseits haben wählbare Parameter wie TE, TR, Turbofaktor und Reordering, also die Abtastreihenfolge des k-Raums, ebenfalls Einfluss. Das Reordering entscheidet, welcher Bereich des k-Raums stärker betont wird und beeinflusst somit Nebenmaximahöhe und Hauptmaximumsbreite der SRF [22]. So führt bei Sequenzen mit exponentiellem Signalabfall (z.B. TSE) ein Aufnahmeschema, bei dem die k-Raum-Mitte zu Beginn des Echozugs aufgenommen wird (sog. Centric-Aufnahmeschema, vgl. Abb. 2.11(c)) zu Auflösungsverlust, da die k-Raum-Kanten unterbetont werden. Ein Schema, bei dem die k-Raum-Mitte am Ende des Echozugs aufgenommen wird (sog. Reverse Centric-Aufnahmeschema, vgl. Abb. 2.11(d)) führt hingegen zu starken Nebenmaxima, weil hier eine Kantenüberbetonung stattfindet [168]. Die Abhängigkeit der SRF von den Relaxationszeiten bedeutet letztendlich, dass in einem Bild mit Gewebe unterschiedlicher Relaxationszeiten auch unterschiedliche SRFs auftreten. Eine ausführliche Darstellung dieser Abhängigkeiten findet sich in [22].

- **$S_k \neq \text{const.}, f_k \neq \text{const.}$**

Filteranwendung bei variabler Signalgewichtung führt gewissermaßen zu einer doppelten Filterung, da, wie im vorherigen Absatz beschrieben, schon die Signalgewichtung einen Filter darstellt. Der zusätzliche Filter kann je nach Zielsetzung frei gewählt werden. In der Regel sind zwei Szenarien denkbar, die sich jedoch entgegen stehen:

- Reduktion des Effekts der Signalgewichtung. Die Anwendung eines Hanning-Filters beim Reverse Centric-Aufnahmeschema beseitigt z.B. die auftretenden Nebenmaxima. Denkbar ist auch eine Aufhebung des Signalabfalls zur Auflösungsverbesserung [177]. Abb. 2.11(f) zeigt ein lineares Aufnahmeschema mit Hanning-Filter.
- **SNR Matched Filter.** Das Matched Filter- oder Optimalfiltertheorem besagt, dass bei einem verrauschten Signal ein optimales Signal-zu-Rausch-Verhältnis dann erzielt wird, wenn es durch Multiplikation mit der zu erwartenden Signalstruktur gefiltert wird [131]. Übertragen auf Bildgebungssequenzen bedeutet dies, dass für ein optimales SNR das Signal mit dem zu erwarteten Signalabfall multipliziert werden muss:

$$f_k \propto S_k. \quad (2.30)$$

Durch die damit einhergehende Verstärkung des Signalabfalls werden jedoch die entsprechenden Einflüsse auf die SRF verstärkt, also Auflösungsverlust bei Centric-Aufnahmeschemata bzw. Nebenmaximaverstärkung bei Reverse Centric-Schemata [46, 168]. Abb. 2.11(e) zeigt ein lineares Aufnahmeschema mit SNR Matched Filter.

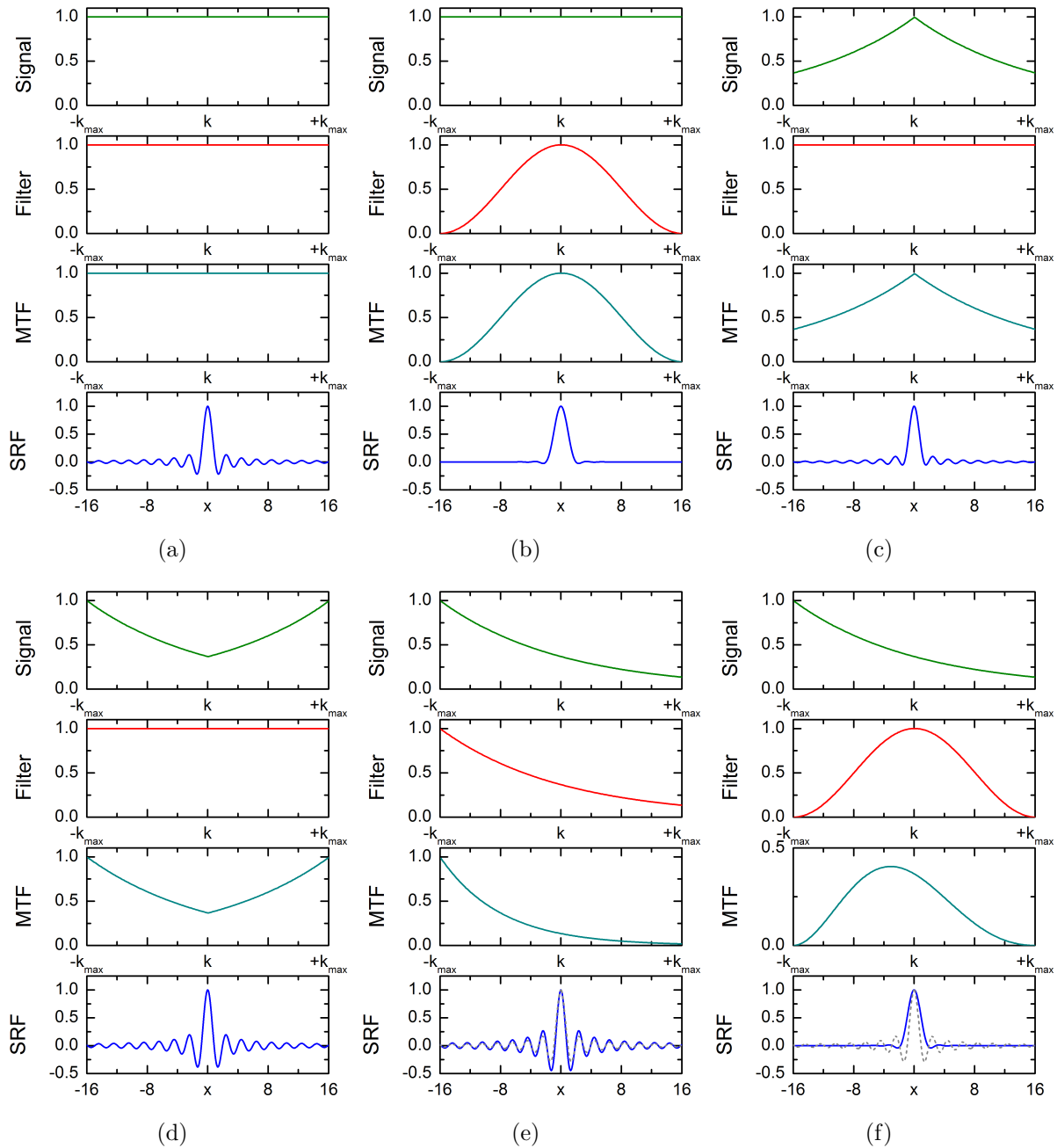


Abb. 2.11.: Modulationstransferfunktionen (Gl. (2.28)) und der zentrale Bereich der räumlichen Antwortfunktionen (Gl. (2.27)), die sich aus unterschiedlichen Kombinationen von Signalverlauf und Filter ergeben. (a) Signal und Filter konstant. (b) Konstantes Signal mit Hanning-Filter. (c) Exponentiell abfallendes Signal mit Centric-Aufnahmeschema. (d) Exponentiell abfallendes Signal mit Reverse Centric-Aufnahmeschema. (e) Exponentiell abfallendes Signal mit linearem Aufnahmeschema und Matched Filter. (f) Exponentiell abfallendes Signal mit linearem Aufnahmeschema und Hanning-Filter. In (e) und (f) ist in grau zusätzlich die SRF dargestellt, die sich ohne Filterung ergeben würde.

2.4. Dichtegewichtung

2.4.1. Prinzip

In der kartesischen Bildgebung kann somit entweder das Signal-zu-Rausch-Verhältnis durch Einsatz eines SNR Matched Filter optimiert werden, wobei die Abbildungseigenschaften der SRF unerwünscht verändert werden. Oder aber es findet eine Optimierung der Abbildungseigenschaften durch Beeinflussung der SRF statt, was jedoch zu einem nicht-optimalen SNR führt, da die SNR Matched Filter-Bedingung (2.30) nicht eingehalten wird.

Eine Verknüpfung beider Ziele kann durch Variation der k-Raum-Dichte ρ_k in Gleichung (2.28) erreicht werden, welche bisher außer Acht gelassen wurde. Dazu bestehen zwei Möglichkeiten.

Akquisitionsgewichtung Bei der Akquisitionsgewichtung (vgl. Abb. 2.12(b)) erfolgt eine Beeinflussung der MTF durch Variation der Anzahl an Messschritten, die pro k-Raum-Position akquiriert werden (N_k in Gleichung (2.29)) [98, 111]. Damit ist jedoch nur eine ganzzahlige Variation der k-Raum-Dichte möglich. Zudem geht die Akquisitionsgewichtung durch die mehrfache Abtastung einzelner k-Raum-Positionen mit einer Messzeitverlängerung einher, soweit ein im Vergleich zur Abtastung ohne Akquisitionsgewichtung identisches FOV aufgenommen werden soll [41]. Die Akquisitionsgewichtung findet daher besonders bei Fragestellungen Anwendung, bei denen ohnehin eine Mittelung von mehreren Abtastungen erfolgt, z.B. in der Spektroskopie oder der hochaufgelösten Bildgebung [81, 111, 117–119].

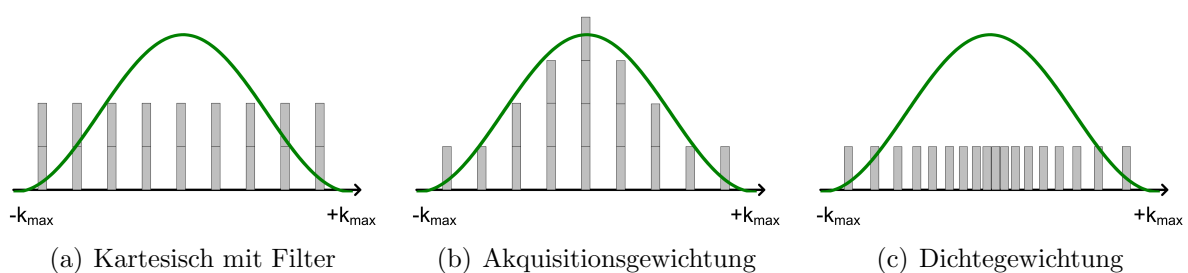
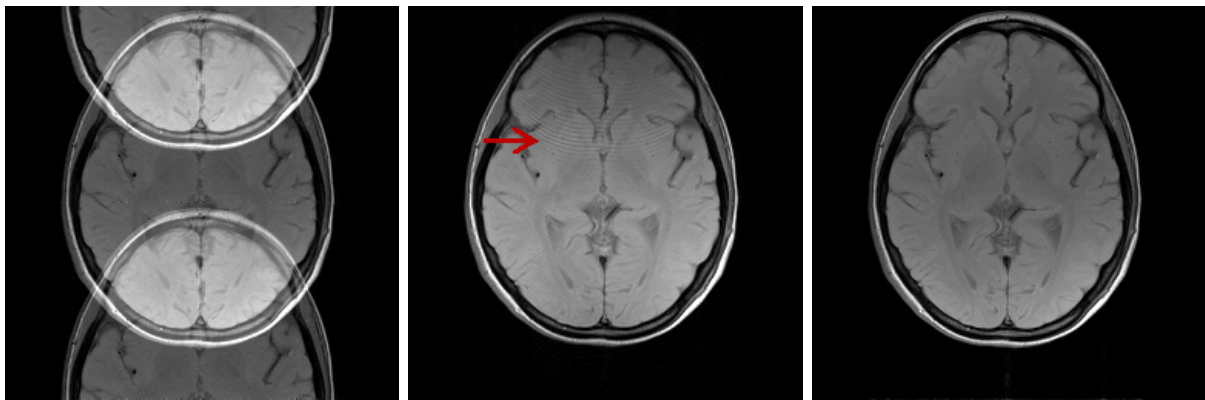


Abb. 2.12.: Verteilung der Phasenkodierschritte bei kartesischer Bildgebung mit anschließender Filterung (a), Akquisitionsgewichtung (b) sowie Dichtegewichtung (c). Im hier gezeigten Beispiel ist die Anzahl der Phasenkodierschritte für alle drei Fälle gleich. Beim kartesischen Verfahren erfolgt hier eine Mittelung aus zwei Aufnahmen ($N_k = 2$ in Gl. (2.29)), bei der Akquisitionsgewichtung steigt N_k zur Mitte an. Bei der Dichtegewichtung ist $N_k = 1$, hier wird die Dichte über die nicht-äquidistanten Abstände Δk der Phasenkodierschritte variiert.

Dichtegewichtung Bei der dichtegewichteten Bildgebung [41] wird eine MTF-Beeinflussung gemäß Gleichung (2.29) durch kontinuierliche Variation der k-Raum-Abstände Δk erreicht (vgl. Abb. 2.12(c)). Im Vergleich zur Akquisitionsgewichtung ist damit eine sehr genaue Variation der MTF möglich.

Die nicht-kartesische Aufnahme der Phasenkodierschritte erfordert jedoch einen höheren Aufwand bei der Rekonstruktion der Bilddaten. Während in der kartesischen Bildgebung die Transformation vom k-Raum in den Bildraum mit einer effizienten schnellen Fourier-Transformation (engl. Fast Fourier Transform, FFT) erfolgen kann [24], ist hier eine wesentlich rechenintensivere diskrete Fourier-Transformation erforderlich. Ein effizienteres Vorgehen besteht darin, die nicht-kartesischen k-Raum-Daten zunächst auf ein kartesisches Gitter zu überführen (z.B. mit Convolution Gridding [71]). Anschließend ist eine schnelle Fourier-Transformation möglich.

Die Variation der k-Raum-Abstände führt bei einer im Vergleich zur kartesischen Abtastung identischen Anzahl von Messschritten zwangsläufig dazu, dass im k-Raum überabgetastete Bereiche auftreten (d.h. $\Delta k < \Delta k_{\text{Nyquist}}$). Gleichzeitig kommt es in anderen k-Raum-Bereichen zu einer Unterabtastung (d.h. $\Delta k > \Delta k_{\text{Nyquist}}$). Diese Verletzung des Nyquist-Kriteriums führt zu inkohärenten Einfaltungsartefakten im Bild (siehe Abb. 2.13(b)), die in der Vergangenheit den Einsatz von Dichtegewichtung in der klinischen Routinebildgebung erschwert haben.



(a) Kohärente Einfaltungen

(b) Inkohärente Einfaltungen

(c) Keine Einfaltungen

Abb. 2.13.: (a) Bild mit kohärenten Einfaltungen, wie sie bei unterabgetasteter kartesischer Aufnahme auftritt. (b) Bild mit inkohärenten Einfaltungen, die bei Convolution Gridding-Rekonstruktion dichtegewichteter Daten auftreten. (c) Einfaltungsfreie Rekonstruktion von dichtegewichteten Daten mittels PLANED imaging.

Durch den mittlerweile standardmäßigen Einsatz von Mehrkanalspulen bietet sich jedoch durch parallele Bildgebungstechniken die Möglichkeit der effizienten Beseitigung unterabgetasteter k-Raum-Bereiche (vgl. Abschnitt 2.2.4). Hierfür kommt in dieser Arbeit die Methode Parallel acquisition for effective density weighted imaging (PLANED imaging, auf

deutsch: parallele Aufnahme zur effizienten Dichtegewichtung, [39]) zum Einsatz (siehe Kapitel 2.4.3). Durch diesen nicht-kartesischen GRAPPA-Algorithmus können dichtegewichtete Aufnahmen frei von Unterabtastungsartefakten rekonstruiert werden (siehe Abb. 2.13(c)).

In vielen Fällen kann der überabgetastete Bereich des dichtegewichteten k -Raums zur GRAPPA-Kalibration verwendet werden, so dass keine Messzeitverlängerung durch eine separate Kalibrationsaufnahme notwendig ist [39, 47, 168, 171].

In der praktischen Anwendung wird die durch die Dichtegewichtung entstehende Unterabtastung zudem künstlich durch eine obere Grenze (z.B. $\Delta k \leq 2 \cdot \Delta k_{\text{Nyquist}}$) beschränkt. Dies bietet den Vorteil, dass eine Rekonstruktion der Daten durch parallele Bildgebung praktisch ohne SNR-Einbußen möglich ist, da bei kleinen Unterabtastungsfaktoren der durch die Spulengeometrie bedingte SNR-Verlust (beschrieben durch den g -Faktor, vgl. Kapitel 2.2.4) sehr gering ist. Zudem tritt die maximale Unterabtastung nur in kleinen Bereichen des k -Raums auf [39, 46].

Dichtegewichtung kann prinzipiell in allen k -Raum-Dimensionen durchgeführt werden [41], in der Praxis erfolgt die Optimierung meistens in Phasenkodierrichtung. Dabei kann einerseits ein konstanter Signalverlauf zugrunde gelegt werden ($S_k = \text{const.}$, [39, 41, 42, 48]), wodurch nach Gleichung (2.28) die MTF alleine durch die k -Raum-Dichte bestimmt wird. Andererseits können Sequenzen mit veränderlicher Signaleinhüllenden zum Einsatz kommen, bei denen ein SNR Matched Filter angewendet wird [49, 168, 171]. Hier wird die k -Raum-Dichte variiert, um den Einfluss des Matched Filters auf die SRF auszugleichen. Nach Umformung von Gleichung (2.28) ergibt sich dann unter der Bedingung (2.30) für die k -Raum-Dichte:

$$\rho_k \propto \frac{MTF(k)}{S_k^2}. \quad (2.31)$$

Abb. 2.14 vergleicht, wie bei einer Turbo-Spin-Echo-Sequenz mit Reverse Centric-Aufnahmeschema für eine kartesische und eine dichtegewichtete Aufnahme nach Gleichung (2.28) eine vorgegebene MTF realisiert werden kann. Im kartesischen Fall (Abb. 2.14(a)) ist die k -Raum-Dichte konstant ($\rho_k = \text{const.}$). Um den zum Zentrum hin abfallenden Signalverlauf S_k kompensieren zu können, ist die Anwendung eines starken komplementären k -Raum-Filters f_k^{Cart} erforderlich, um die gewünschte MTF zu erreichen. Im dichtegewichteten Aufnahmeschema (Abb. 2.14(b)) kann in einem Großteil des k -Raums ein dem Signalverlauf folgender SNR Matched Filter f_k^{dw} angewendet werden. Die variable k -Raum-Dichte ρ_k kompensiert Filter- und Signaleinflüsse und erlaubt die Realisierung der gewünschten MTF. In den k -Raum-Randbereichen wurde die Unterabtastung auf $\Delta k \leq 2 \cdot \Delta k_{\text{Nyquist}}$ begrenzt, weswegen in diesen Bereichen die Filterkoeffizienten f_k^{dw} vom SNR Matched Filter-Verlauf abweichen (vgl. Kapitel 2.4.2).

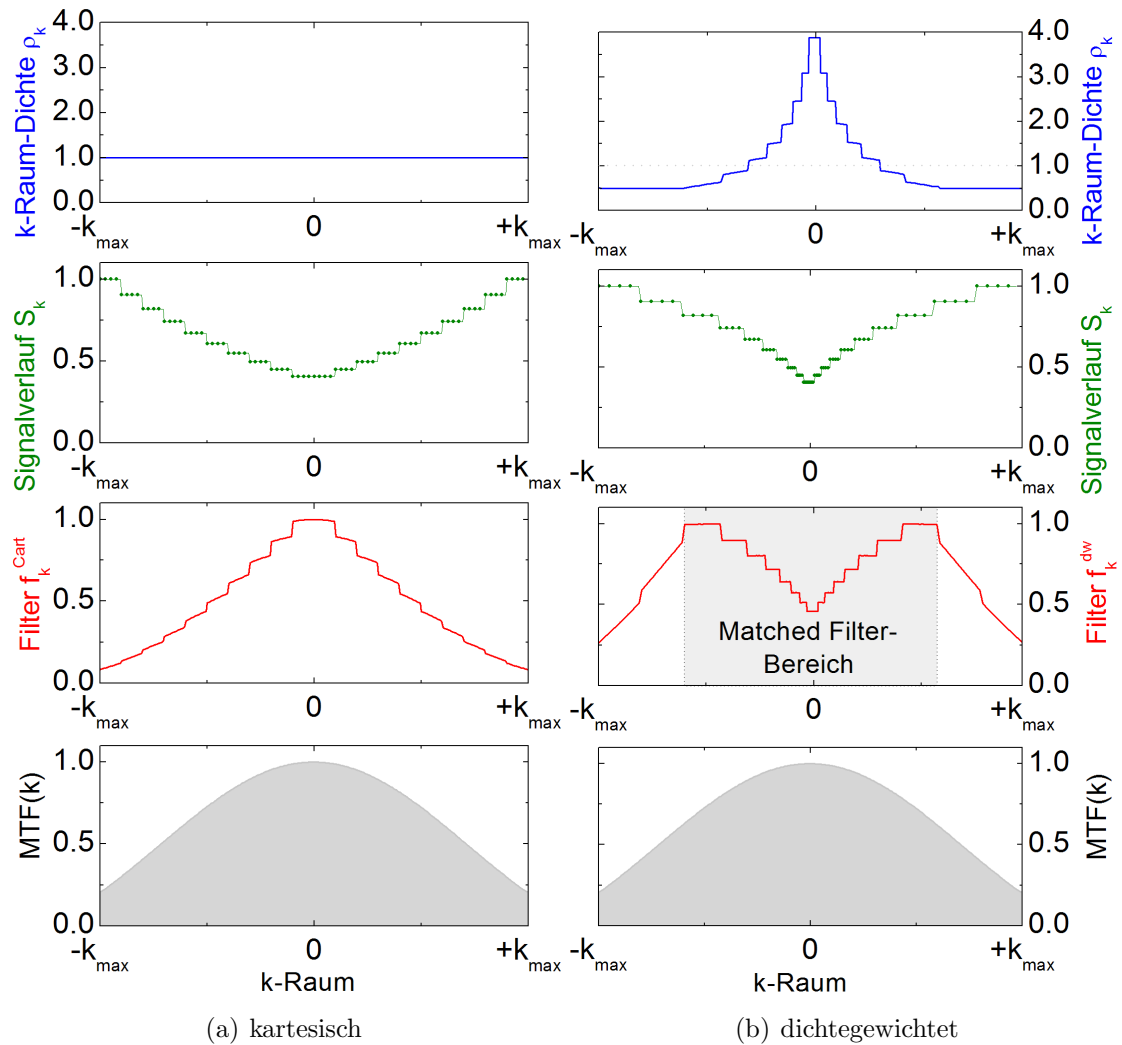


Abb. 2.14.: Realisierung einer vorgegebenen MTF (grau) für eine Reverse Centric Turbo-Spin-Echo-Sequenz durch Multiplikation von k-Raum-Dichte ρ_k (blau), Signalverlauf S_k (grün) und Filter f_k (rot) für ein kartesisches (a) sowie ein dichtegewichtetes Aufnahmeschema (b)

2.4.2. Berechnung der k-Raum-Verteilung

Bei gegebenem Signalverlauf S_k und Filter f_k kann gemäß Gleichung (2.28) eine gewünschte MTF durch Variation der k-Raum-Dichte ρ_k als freien Parameter erzielt werden. Rechnerisch ergibt sich die Dichte $\rho_k \propto \frac{1}{\Delta k}$ dann durch Umstellen der Gleichung zu

$$\rho_k = \frac{\text{MTF}(k)}{S_k \cdot f_k}. \quad (2.32)$$

Um zusätzlich eine minimale Schranke für ρ_k bzw. einen maximalen Abstand Δk_{max} zweier k-Raum-Zeilen berücksichtigen zu können, wird zur Ermittlung der k-Raum-Verteilung eine modifizierte Version des Algorithmus von Greiser et al. [43] verwendet (Abb. 2.15).

1. Zunächst werden das Produkt aus Signal und Filter $S_k \cdot f_k$ als Ausgangsfunktion und die Modulationstransferfunktion $\text{MTF}(k)$ als Zielfunktion jeweils auf gleiche Fläche normiert. Dabei wird die MTF mit einer sehr hohen Anzahl an Stützstellen vorgegeben, um eine möglichst fein einteilbare Fläche zu erhalten.
2. Dann wird die erste k-Raum-Position vorgegeben $k_1 = -k_{max}$.
3. Anschließend wird zur Ermittlung der zweiten Position k_2 die Fläche unter der Zielfunktion vom ersten k-Raum-Punkt $k_1 = -k_{max}$ an solange aufintegriert, bis die Fläche unter dem Integral der Fläche unter dem ersten Index der Ausgangsfunktion entspricht:

$$\int_{k=k_1}^{k_2} \text{MTF}(k) \stackrel{!}{=} S_{k(1)} \cdot f_{k(1)}. \quad (2.33)$$

4. Währenddessen wird geprüft, dass der maximal erlaubte k-Raum-Abstand nicht überschritten wird:

$$k_2 - k_1 \stackrel{!}{=} \Delta k_{max}. \quad (2.34)$$

Sofern dieser Fall auftritt, wird $k_2 = k_1 + \Delta k_{max}$ gesetzt und die verbliebenen Flächen unter Ausgangs- und Zielfunktion neu auf den jeweils gleichen Wert normiert.

5. Dieses Vorgehen wird wiederholt, bis alle dichtegewichteten k-Raum-Positionen k_1, \dots, k_N und damit die k-Raum-Dichte $\rho_k = \frac{1}{\Delta k}$ ermittelt sind.
6. Falls während der Ausführung die Bedingung (2.34) aufgetreten ist, wird die mit dem dichtegewichteten Abtastschema erzielte MTF nicht genau der vorgegebenen MTF entsprechen. Soll dies vermieden werden, so müssen die Filterkoeffizienten f_k an den

entsprechenden k-Raum-Positionen angeglichen werden:

$$f_k = \frac{\text{MTF}(k)}{S_k \cdot \rho_k}. \quad (2.35)$$

Dies kann zu einer geringfügigen Abnahme des SNR-Vorteils führen [134]. In der Regel ist diese jedoch den Einfaltungsartefakten und der SNR-Reduktion vorzuziehen, welche mit einer höheren Unterabtastung und dem dadurch bedingten Anstieg des g-Faktors einhergehen (vgl. Kapitel 2.4.1).

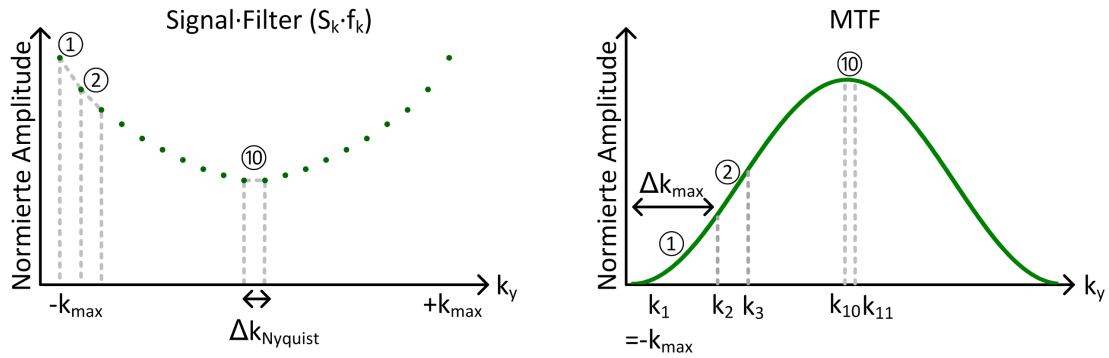


Abb. 2.15.: Illustration des Algorithmus zur Bestimmung der k-Raum-Verteilung. Die Fläche unter der MTF (rechts) wird so lange aufintegriert, bis sie der Fläche zwischen zwei Punkten unter der Quellfunktion (Signal · Filter, links) entspricht, oder bis der Abstand zum vorherigen k-Raum-Punkt den Wert Δk_{max} übersteigt.

2.4.3. Rekonstruktion

Bei der Rekonstruktion dichtegewichteter Daten mittels PLANED imaging [39] kann im Gegensatz zur kartesischen parallelen Bildgebung nicht mehr ein einziger Satz von GRAPPA-Gewichtungsfaktoren zur Rekonstruktion aller fehlenden k-Raum-Zeilen genutzt werden. Stattdessen muss, wie bei der Methode PARS (für englisch parallel magnetic resonance imaging with adaptive radius in k-Space) [162], für jede Linie mit veränderten Abständen zu den Nachbarlinien ein eigener Satz von GRAPPA-Gewichtungsfaktoren berechnet werden.

Abb. 2.16 zeigt das Prinzip der Kalibration. Links oben ist ein k-Raum dargestellt, der dichtegewichtet aufgenommen wurde; die Abstände der k-Raum-Zeilen in Phasenkodierichtung Δk_y variieren. Ist ein ausreichend großer Bereich im Datensatz vorhanden, der das Nyquist-Kriterium erfüllt, d.h. in dem für alle k-Raum-Abstände gilt $\Delta k_y < \Delta k_{Nyquist}$, so kann dieser als GRAPPA-Kalibrationsbereich verwendet werden. Andernfalls kann ein separat aufgenommener ACS-Datensatz zum Einsatz kommen.

Die k-Raum-Zeilen in diesem Bereich werden nun zunächst mit Convolution Gridding [71] auf ein kartesisches Gitter überführt. Anschließend werden mittels Zero Filling zusätzliche k-Raum-Gitterlinien interpoliert. Dazu wird der Datensatz im Bildraum in Phasenkodier-richtung am Rand mit Nullen ergänzt, was einer künstlichen Vergrößerung des FOV entspricht. Nach Gleichung (2.24) führt dies im k-Raum zu einer Verkleinerung der Abstände Δk_y , d.h. zu einer Interpolation von Zwischenpunkten.

Auf diesem fein gerasterten k-Raum kann jetzt eine Kalibration zur Rekonstruktion beliebiger k-Raum-Punkte erfolgen. Dies ist exemplarisch für einen Punkt in einer fehlenden Linie in der k-Raum-Peripherie (in der Abbildung rot) dargestellt. Zunächst werden die Abstände zu einer definierbaren Zahl an Nachbarpunkten ermittelt. Diese Abstandsbeziehung kann dann im Kalibrationsdatensatz nachgebildet werden. Durch mehrfaches Verschieben des GRAPPA-Kernels wird analog zu Abschnitt 2.2.4 ein überbestimmtes Gleichungssystem gewonnen, aus dem die GRAPPA-Gewichtungsfaktoren ermittelt werden.

Dieses Vorgehen muss für alle zu rekonstruierenden k-Raum-Zeilen wiederholt werden, bei denen sich die Abstandsbeziehung zu den Nachbarpunkten ändert.

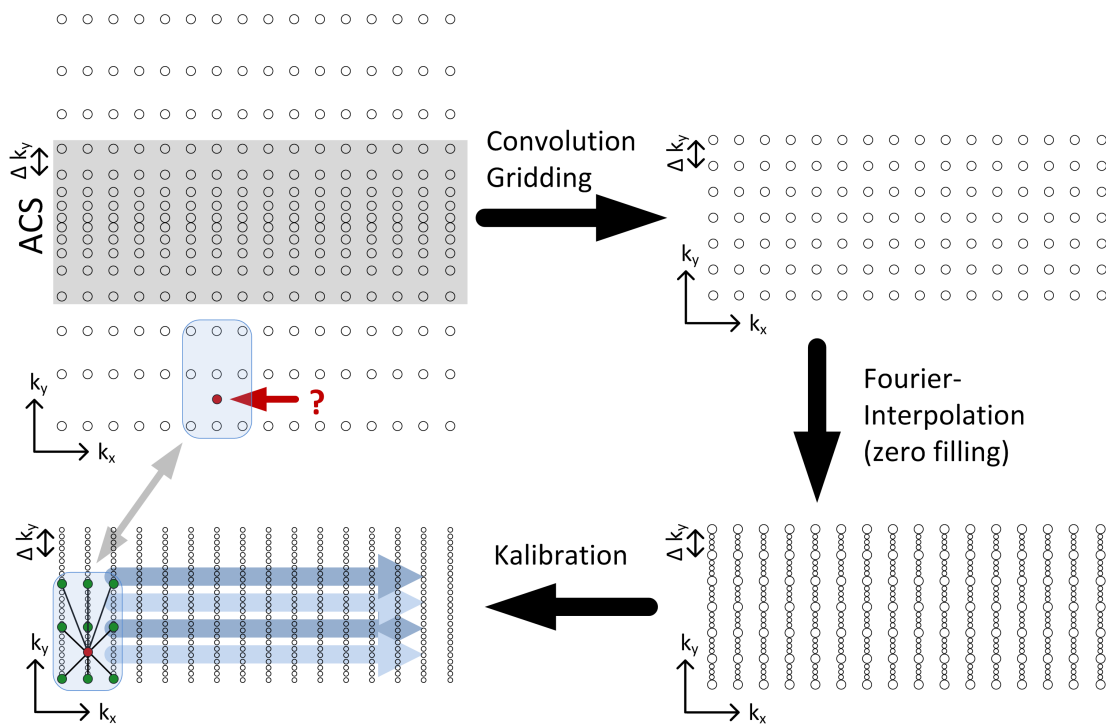


Abb. 2.16.: Autokalibration bei PLANED imaging. Aus der dichtegewichteten Aufnahme (links oben) kann der Nyquist-abgetastete Bereich (alle Abstände mit $\Delta k_y < \Delta k_{\text{Nyquist}}$) als ACS-Bereich zur Kalibration verwendet werden. Dieser wird zunächst per Convolution Gridding [71] auf ein kartesisches Gitter überführt (rechts oben). Durch Fourier-Interpolation mittels Zero Filling wird ein sehr dichter k-Raum erzeugt (rechts unten). Dieser kann anschließend zur GRAPPA-Kalibration mit Nachbarpunkten beliebiger Abstände herangezogen werden (links unten).

2.5. EPI-Korrekturen

2.5.1. Ramp Sampling

Wie bereits in Kapitel 2.2.3 erwähnt, kann bei der Echoplanar-Bildgebung die Datenakquisition durch Ramp Sampling, d.h. durch Erweiterung des Messfensters auf die Flanken der Auslesegradienten, erfolgen [17].

Nach Gleichung (2.17) ergibt sich die k-Raum-Position zum Zeitpunkt t durch das zeitliche Integral über die aktuell anliegende Gradientenamplitude, im Falle der Ausleserichtung also

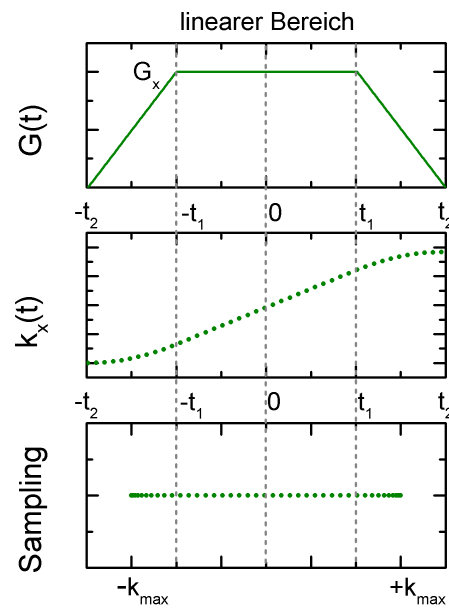
$$k_x(t) = \gamma \int G_x(t') dt'. \quad (2.36)$$

Bei trapezförmigen Gradienten mit Slew Rate, d.h. Steigung der Flanken, S_R und Amplitude G_x des Plateaus (vgl. Abb. 2.17) ergibt sich für Gradient $G(t)$ und k-Raum-Position $k_x(t)$ [7]:

$$G(t) = \begin{cases} S_R \cdot (t + t_2) & -t_2 \leq t < -t_1 \\ G_x & -t_1 \leq t < t_1 \\ S_R \cdot (t_2 - t) & t_1 \leq t < t_2 \end{cases} \quad (2.37)$$

$$k_x(t) = \frac{\gamma}{2} \begin{cases} S_R \cdot (t + t_2)^2 - G_x \cdot (t_1 + t_2) & -t_2 \leq t < -t_1 \\ 2G_x t & -t_1 \leq t < t_1 \\ 2G_x t_1 + 2S_R t_2 \cdot (t - t_1) + S_R \cdot (t_1^2 - t^2) & t_1 \leq t < t_2 \end{cases} \quad (2.38)$$

Abb. 2.17: Darstellung des Verlaufs $G(t)$ bei trapezförmigem Gradienten (oben) und der mit Gleichung (2.36) ermittelte k-Raum-Position $k_x(t)$ (mitte). Unten ist der Abstand der abgetasteten Punkte im k-Raum dargestellt.



Während der in der Plateauphase akquirierte k-Raum also direkt per FFT in den Bildraum transformiert werden kann, muss beim Ramp Sampling wegen des nicht-linearen Zusammenhangs zwischen k-Raum-Position und Messzeitpunkt während des Gradientenanstiegs vor der FFT zunächst ein k-Raum mit äquidistanten Abständen erzeugt werden. Im Falle dieser Arbeit geschah dies durch Convolution Gridding [71].

2.5.2. Nyquist-Ghosts

Auftreten Bei der Echoplanar-Bildgebung kann es durch die meanderförmige Abtastung des k-Raums (vgl. Abb. 2.8(b)) zu Phasenfehlern oder Verschiebungen zwischen geraden und ungeraden k-Raum-Zeilen kommen [166]. Betrachtet wird hier zunächst ein konstanter Phasenfehler ϕ , welcher auf gerade und ungerade Zeilen jeweils entgegengesetzt wirkt. In Anlehnung an Gleichung (2.18) lässt sich das k-Raum-Signal für die beiden Fälle dann beschreiben als [7]:

$$S'(k_x, k_y) = \begin{cases} \sum_x \sum_y \rho(x, y) \cdot e^{-i(xk_x + yk_y)} \cdot e^{-i\phi}, & k_y = \text{gerade} \\ \sum_x \sum_y \rho(x, y) \cdot e^{-i(xk_x + yk_y)} \cdot e^{i\phi}, & k_y = \text{ungerade} \end{cases} \quad (2.39)$$

Nach Fourier-Transformation lässt sich das rekonstruierte Bild unter Ausnutzung der Orthonormalitätseigenschaften der Fourier-Transformation folgendermaßen beschreiben [7]:

$$I'(x, y) \propto \rho(x, y) \cos \phi + i\rho \left(x, y - \frac{N_y}{2} \right) \sin \phi. \quad (2.40)$$

Das komplexe Bild $I'(x, y)$ setzt sich also aus einem Hauptanteil mit relativer Intensität $\cos \phi$ und einem um $\text{FOV}/2$ verschobenen Anteil mit relativer Intensität $\sin \phi$ zusammen. Der allgemein unerwünschte zweite Anteil wird als Nyquist-Ghost oder N/2-Ghost bezeichnet (engl. Ghost für Geist), weil er ein Replikat des eigentlichen Objekts mit schwächerer Intensität ist. Ursache für einen konstanten Phasenfehler können z.B. Wirbelströme [7] sein. Der entstehende Ghost wird auch als konstanter Phasen-Ghost (engl. constant phase ghost) bezeichnet.

Zusätzlich können Verschiebungen von geraden und ungeraden k-Raum-Zeilen um $u\Delta k_x$ gegeneinander zu sog. linearen Phasen-Ghosts (engl. linear phase ghost) führen. Hier ergibt sich nach dem Fourier-Shift-Theorem eine lineare Phase im Bild, welche nach analoger Berechnung zu Gleichung (2.40) zu einer sinusoidalen Intensitäts-Modulation von Objekt und Ghost in Ausleserichtung führt [7]:

$$I'(x, y) \propto \rho(x, y) \cos(ux) + i\rho\left(x, y - \frac{N_y}{2}\right) \sin(ux). \quad (2.41)$$

Ursache hierfür können lineare Wirbelströme in Ausleserichtung oder Hysterese in den Gradientenverstärkern sein [7]. In der Realität auftretende Ghosts sind oft eine Kombination dieser beiden Arten. Außerdem können Effekte wie Wirbelströme höherer Ordnung oder starke B_0 -Inhomogenitäten ebenfalls Ghosts hervorrufen, die lokal variieren [8, 133]. Abb. 2.18 zeigt Simulationen für die verschiedenen Ghost-Arten.

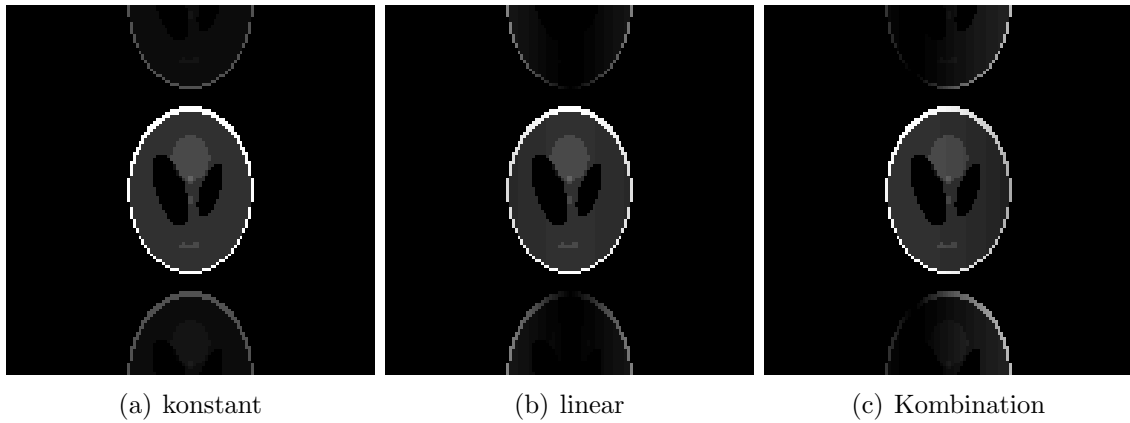


Abb. 2.18.: Simulation eines (a) konstanten und (b) linearen Ghosts sowie (c) einer Kombination beider Arten

Korrektur Ghost-Artefakte können auf unterschiedliche Art und Weise korrigiert werden. Neben Methoden, die die Aufnahme zusätzlicher Referenzdaten erfordern [14, 19, 63, 133, 160, 178], gibt es auch einige Methoden, die alleine aus den aufgenommen Daten eine Korrektur ableiten [78, 176].

Die in dieser Arbeit benutzte Methode von Heid [55] erlaubt die Korrektur konstanter und linearer Ghosts und erfordert dazu die Aufnahme von lediglich drei zusätzlichen unkodierten k -Raum-Linien (d.h. $k_y = 0$).

In der Praxis werden diese Linien (sog. Navigator-Echos) am Beginn des Echozugs vor der Phasenpräparation aufgenommen (vgl. Abb. 2.8(a)). Dabei hat die zweite Linie (S_2^-) entgegengesetzte Polarität zur ersten (S_1^+) und dritten Linie (S_3^+). Durch Mittelung von S_1^+ und S_3^+ erhält man eine Linie S_2^+ (siehe Abb. 2.19), die eine effektiv gleiche Echozeit wie S_2^- aufweist und um Phasenentwicklungen, die durch Off-Resonanzen im Laufe des Echozugs entstehen (vgl. folgendes Kapitel), bereinigt ist.

Nach dem Fourier-Shift-Theorem resultieren mögliche Verschiebungen der Linien im k -Raum in unterschiedlichen linearen Phasen im Bildraum. Deren Steigungen $\Delta\phi^+$ und $\Delta\phi^-$

lassen sich durch Autokorrelation getrennt für S_2^+ und S_2^- ermitteln [3] und anschließend beseitigen:

$$\begin{aligned} I_{2,corr}^+ &= I_2^+ \cdot \exp\left(-i\left(j - \frac{N}{2}\right) \Delta\phi^+\right) \\ I_{2,corr}^- &= I_2^- \cdot \exp\left(-i\left(j - \frac{N}{2}\right) \Delta\phi^-\right). \end{aligned} \quad (2.42)$$

Dabei sind I_2^+ und I_2^- die Fourier-Transformationen der k-Raum-Linien S_2^+ und S_2^- ; $I_{2,corr}^+$ und $I_{2,corr}^-$ sind die korrigierten Versionen. Der Index j läuft über alle Werte $1 \dots N$ in Auslese-richtung. Aus der Korrelation von $I_{2,corr}^+$ und $I_{2,corr}^-$ lässt sich anschließend der konstante Phasenfaktor ϕ_0 ermitteln:

$$\phi_0 = \arg \left[\sum_{j=1}^N (I_{2,corr}^+) \cdot (I_{2,corr}^-)^* \right]. \quad (2.43)$$

wobei \arg den Phasenwinkel liefert. Damit lässt sich das Ghost-kontaminierte Bild $I'(x, y)$ korrigieren [55]:

$$I(x, y) = I'(x, y) \cdot \begin{cases} \exp\left(-i\left(j - \frac{N}{2}\right) \Delta\phi^+\right), & y = \text{gerade} \\ \exp\left(-i\left(j - \frac{N}{2}\right) \Delta\phi^-\right) \cdot \exp(i\phi_0), & y = \text{ungerade} \end{cases} \quad (2.44)$$

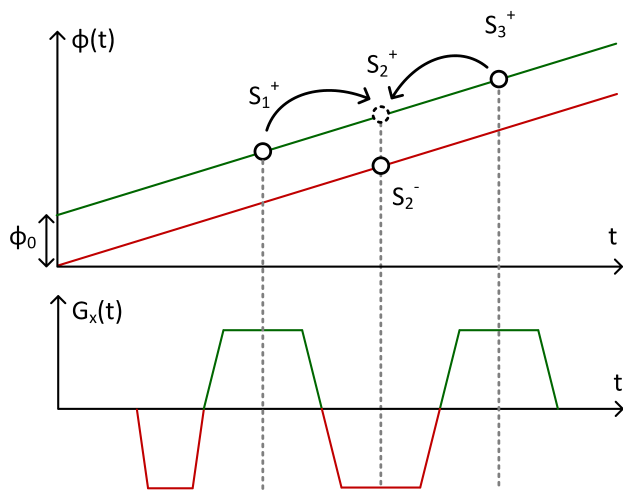


Abb. 2.19: Ermittlung der Referenzdaten durch Interpolation eines Echos I_2^+ nach Heid [55]. Dargestellt sind Phasenverlauf $\phi(t)$ und Auslesegradient $G_x(t)$ in Abhängigkeit von der Aufnahmezeit t .

2.5.3. B_0 -Inhomogenitäten

Wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben, ist die EPI-Sequenz durch das Fehlen von Refokussierungspulsen anfällig gegenüber Off-Resonanz-Effekten. Diese können z.B. durch Feldinhomogenitäten, magnetische Suszeptibilitätssprünge im abzubildenden Objekt, Wirbelströme

mit langen Abklingzeiten (z.B. bei diffusionsgewichteter Bildgebung) sowie durch Maxwell-Terme [8, 150, 158] hervorgerufen werden.

Dies führt zu verschiedenen Effekten. Zum einen kommt es in Bereichen von Feldinhomogenitäten in Schichtrichtung, in denen innerhalb eines Voxels ein starker Feldgradient wirkt, zu Signalauslöschungen (sog. Intravoxeldephasierungen [15]). Zum anderen treten innerhalb der Schicht geometrische Verzerrungen in Bereichen auf, in denen Off-Resonanzen vorliegen [7].

In der Gegenwart von lokalen Off-Resonanzen $\Delta\omega(\vec{r})$ muss Gleichung (2.18) um einen Term ergänzt werden, der deren Einfluss auf die zeitliche Phasenentwicklung beschreibt [96]:

$$s(t) = \int_V \rho(\vec{r}) e^{-i(\vec{k}(t)\vec{r} + \Delta\omega(\vec{r})t)} d^3\vec{r}. \quad (2.45)$$

Eine Rekonstruktion des Signals $s(t)$ per inverser Fourier-Transformation ergibt:

$$I(\vec{r}) = \int_0^T s(t) e^{i\vec{k}(t)\vec{r}} dt, \quad (2.46)$$

wobei T die Dauer des Ausleseintervalls angibt. Für ein Voxel am Ort \vec{r}_0 lässt sich durch Kombination der Gleichungen (2.45) und (2.46) eine PSF (vgl. Kapitel 2.3.1) für diese Rekonstruktion definieren:

$$PSF(\vec{r}, \vec{r}_0) = \int_0^T \exp \left[i \left(\vec{k}(t) \cdot (\vec{r} - \vec{r}_0) - \Delta\omega(\vec{r}_0)t \right) \right] dt. \quad (2.47)$$

In Anwesenheit von Off-Resonanzen führt der zusätzliche Term in der Exponentialfunktion zu räumlich abhängigen PSF-Variationen; falls keine Off-Resonanzen vorhanden sind ($\Delta\omega(\vec{r}_0) = 0$), findet keine PSF-Beeinflussung statt [164, 174].

In der kartesischen EPI-Bildgebung führt nach dem Fourier-Shift-Theorem jede durch Off-Resonanzen hervorgerufene Phasenentwicklung um 2π zu einer Verschiebung um einen Voxel im Bildraum [15]. Da Off-Resonanzen normalerweise nicht isoliert auftreten, sondern einen relativ glatten räumlichen Verlauf zeigen, kommt es durch den Einfluss auf mehrere Pixel je nach Orientierung des Inhomogenitätsgradienten zu unterschiedlichen Effekten. So führt ein Gradient in Phasenkodierichtung zu Stauchungen oder Streckungen des Objekts in dieser Richtung, bei einer Orientierung in Ausleserichtung treten Scherungen des Objekts auf [7]. Gradienten in Schichtrichtung führen, wie oben erwähnt, zu Intravoxeldephasierung. Abb. 2.20 zeigt eine EPI-Aufnahme, in der sowohl Verzerrungen als auch Auslöschungen sichtbar sind, sowie eine Gradienten-Echo-Aufnahme mit kurzer Echozeit und eine Karte

der Off-Resonanz-Verteilung der selben Schicht.

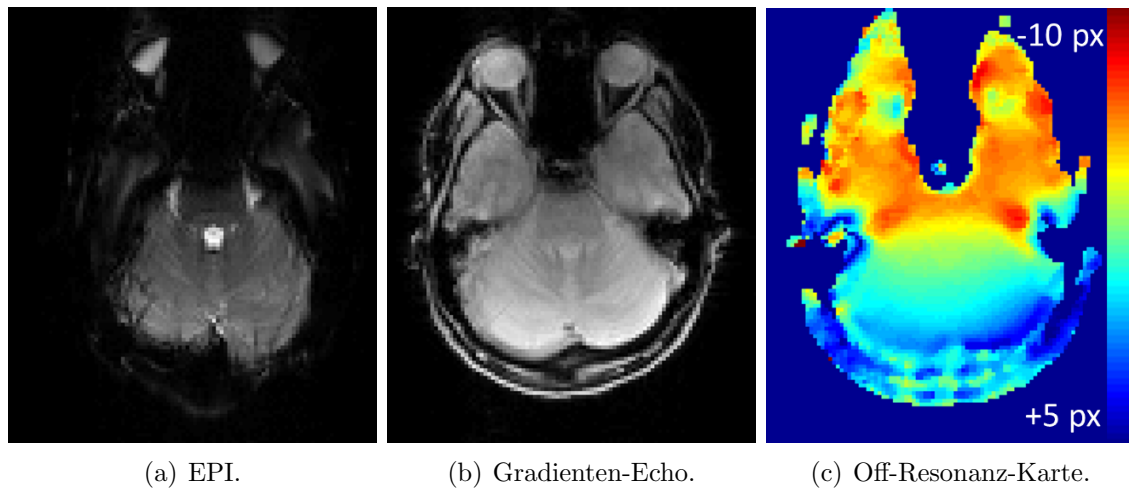


Abb. 2.20.: (a) EPI-, (b) Gradienten-Echo-Aufnahme mit kurzer Echozeit sowie (c) zugehörige Fieldmap der selben Schicht. Verzerrungen sind im gesamten Bild sichtbar, Auslöschungen vor allem im Bereich der Temporallappen.

Bei der in dieser Arbeit verwendeten Gradienten-Echo-EPI-Sequenz kann es zu weiteren Signalauslöschungen kommen, wenn zwei räumlich getrennte Voxel durch unterschiedliche Off-Resonanzen auf einer gleichen Position registriert werden und dort deren Phasen destruktiv interferieren [15]. Bei nicht-kartesischer Abtastung, wie sie unter anderem bei der Dichtegewichtung erfolgt, führen Off-Resonanzen zu komplizierteren Effekten, welche in Kapitel 4 diskutiert werden.

Grundsätzlich können durch Off-Resonanzen hervorgerufene Effekte durch Verkürzung des EPI-Echozugs abgemildert werden (also z.B. entweder durch kleineres Echospacing oder parallele Bildgebung). Zusätzlich können die auftretenden geometrischen Verzerrungen durch Korrekturverfahren in jenen Bereichen reduziert werden, in denen das Signal nicht durch destruktive Interferenz verloren gegangen ist oder zwei Voxel komplett aufeinander gefaltet wurden [15].

2.5.4. Conjugate Phase-Korrektur

Eine Möglichkeit zur Bildrekonstruktion unter Vermeidung der PSF-Variationen aus Gleichung (2.47) bietet die sog. Conjugate Phase-Methode [94, 95]. Sie setzt voraus, dass die räumliche Verteilung der Off-Resonanzen bekannt ist, d.h. eine sog. Off-Resonanz-Karte, auch als Fieldmap bezeichnet, vorliegt (vgl. folgender Abschnitt). Dann kann eine Rekonstruktion erfolgen, indem für jedes rekonstruierte Voxel das aufgenommene Signal mit der konjugierten Phase der jeweiligen Off-Resonanz (vgl. Gleichung (2.45)) multipliziert wird [95]:

$$I_{cp}(\vec{r}) = \int_0^T s(t) e^{i(\vec{k}(t)\vec{r} + \Delta\omega(\vec{r})t)} dt. \quad (2.48)$$

Diese Operation ist sehr zeitintensiv, da sie für jedes Voxel \vec{r} einzeln durchgeführt werden muss, weshalb approximative Methoden eingeführt wurden, um die Rechenzeit zu verringern. So kann das Integral zeitlich ($t \rightarrow t_i$, [103]) oder nach Frequenzen ($\Delta\omega \rightarrow \Delta\omega_i$, [96, 104]) segmentiert werden, wodurch eine Reduktion der Rechenzeit, bei einer der vollständigen Conjugate Phase-Rekonstruktion ähnlichen Bildqualität, erreicht werden kann.

Bei der Methode der Frequenzsegmentierung [104] wird auf Basis der in der Off-Resonanz-Karte vorhandenen Off-Resonanz-Frequenzen eine begrenzte Anzahl diskreter Frequenzen $\Delta\omega_i$ ($i = 1 \dots L$) definiert (hier mit äquidistantem Abstand Δ). Der k-Raum des verzerrten Echoplanar-Bildes wird dann jeweils mit diesen diskreten Frequenzen $\Delta\omega_i$ demoduliert. Anschließend werden durch Fourier-Transformation entsprechende Bilder, die um diese globalen Off-Resonanzen $\Delta\omega_i$ korrigiert wurden, erzeugt. Jede in der Fieldmap vorkommende Off-Resonanz-Frequenz wird nun auf die nächste diskrete Frequenz $\Delta\omega_i$ gerundet, woraus dann entsprechende Masken gebildet werden. Diese Masken werden auf die um die jeweiligen Off-Resonanz-Frequenzen $\Delta\omega_i$ korrigierten Bildern angewendet und anschließend zu einem vollständigen Bild kombiniert.

Auch wenn mit dieser Methode nicht die Exaktheit einer Conjugate Phase-Rekonstruktion erreicht wird, geht mit der Beschränkung auf L statt $N \cdot M$ Fourier-Transformationen (bei einer $N \times M$ -Bildmatrix) eine drastische Verkürzung der Rekonstruktionszeit einher. Durch eine genügend hohe Anzahl L an Diskretisierungen ist eine gute Annäherung der Rekonstruktionsqualität an die Conjugate Phase-Methode möglich.

Die Multifrequency Interpolation-Methode [96] verwendet als Weiterentwicklung der frequenzsegmentierten Methode Linearkombinationen der segmentierten Off-Resonanz-Rekonstruktionen, was eine weitere Reduktion der Rekonstruktionszeit, bei gleichzeitig verbesserter Bildqualität, ermöglicht. Diese Methode kam auch in der vorliegenden Arbeit zum Einsatz. Dabei wird der Ansatz gemacht, dass sich jeder Off-Resonanz-Term als gewichtete Linearkombination aller L diskretisierten Off-Resonanz-Terme $e^{i\Delta\omega_i t}$ darstellen lässt:

$$e^{i\Delta\omega t} \approx \sum_i^L c_i(\Delta\omega) e^{i\Delta\omega_i t}, \quad (2.49)$$

wobei $0 \leq t \leq T$ gilt und $c_i(\Delta\omega)$ die Koeffizienten der Linearkombination darstellen. Durch Einsetzen von Gleichung (2.49) in Gleichung (2.48) ergeben sich somit die Voxel im tatsächlichen Bild $I_{cp}(\vec{r})$ approximativ als Linearkombination der Voxel der mit diskretisierten Off-Resonanz-Termen rekonstruierten Bilder $I_i(\vec{r})$:

$$I_{cp}(\vec{r}) \approx \sum_i^L c_i(\Delta\omega(\vec{r})) I_i(\vec{r}). \quad (2.50)$$

Die notwendigen Koeffizienten $c_i(\Delta\omega)$ lassen sich aus Gleichung (2.49) bestimmen, indem eine Diskretisierung der während der Messung durchlaufenen Zeitpunkte t_k eingeführt wird: $t_k \leq 0 \leq N$. Hier stellt N die Anzahl der Messpunkte im k -Raum dar (in diesem Fall die Anzahl der Phasenkodierschritte). Damit ergibt sich

$$e^{i\Delta\omega t_k} \approx \sum_i^L c_i(\Delta\omega) e^{i\Delta\omega_i t_k}, \quad (2.51)$$

Diese Gleichung hat die Gestalt einer Matrixgleichung und kann durch Berechnung der Pseudoinversen von $[e^{i\Delta\omega_i t_k}]_{ik}$ gelöst werden.

Die Anzahl der zur Rekonstruktion benötigten Koeffizienten lässt sich aus Gleichung (2.49) abschätzen, deren rechte Seite eine Summe harmonischer Funktionen darstellt. Einerseits muss die aus dem minimalen Frequenzabstand Δ ermittelte Periode größer als die Auslesezeit T sein [96]:

$$\frac{2\pi}{\Delta} > T. \quad (2.52)$$

Andererseits muss die Anzahl der Koeffizienten so groß sein, dass die maximal auftretende Off-Resonanz-Frequenz $\Delta\omega_{max}$ abgebildet werden kann:

$$\Delta \frac{L}{2} > \Delta\omega_{max}. \quad (2.53)$$

Durch Kombination der beiden Ungleichungen erhält man damit als Bedingung für die minimal benötigte Anzahl an Diskretisierungen L :

$$L > \frac{\Delta\omega_{max} T}{\pi} \quad (2.54)$$

und damit gegenüber der frequenzsegmentierten Methode eine Reduktion der Anzahl der Diskretisierungen um einen Faktor 4 [96].

2.5.5. Off-Resonanz-Karten

Im Folgenden werden die beiden Aufnahmeverfahren vorgestellt, aus denen im Rahmen dieser Arbeit Off-Resonanz-Karten für die Conjugate Phase-Korrektur gewonnen wurden. Zu unterscheiden ist, ob die Karten unverzerrt durch Gradienten-Echo-Sequenzen oder verzerrt durch EPI-Sequenzen gewonnen werden. In dieser Arbeit werden unverzerrte Karten als Fieldmaps, verzerrte Karten als Verschiebungskarten bezeichnet.

Multi-Echo-Referenzscan Der Multi-Echo-Referenzscan ist eine Gradienten-Echo-Sequenz mit mehrfacher Echo-Aufnahme [133]. Dabei wird über den Phasenkodiergradienten zunächst die abzutastende k-Raum-Zeile festgelegt. Anschließend erfolgt eine mehrfache Echo-Erzeugung durch Umpolung des Auslesegradienten. Die Zeitabläufe sind in der vorgestellten Implementierung identisch zu denen der EPI-Sequenz, wobei hier die Phasenblips auf Null gesetzt wurden (siehe Abb. 2.21(a)).

Zur vollständigen Abtastung des k-Raums mit N k-Raum-Zeilen in Phasenkodierrichtung ist eine N -fache Wiederholung der Aufnahme erforderlich, wobei bei jeder Aufnahme die Fläche des Präphasiergradienten angepasst wird. Werden in jeder Wiederholung N Echos aufgezeichnet, ist somit für jeden Phasenkodierschritt eine vollständige zeitliche Entwicklung vorhanden (vgl. Abb. 2.21(b)). Zum einen kann man daraus Gradienten-Echo-Bilder I_n zu jedem beliebigen Echo n gewinnen, was z.B. die Erstellung von T_2^* -Karten ermöglicht. Zum anderen kann durch einen linearen Fit des zeitlichen Phasenverlaufs jedes Voxels mittels Autokorrelation [3] direkt eine Fieldmap $\Delta\omega$ gewonnen werden:

$$\Delta\omega = \arg \left[\sum_{n=1}^N I_n \cdot I_{n-1}^* \right] \quad (2.55)$$

Phase Labeling for Additional Coordinate Encoding (PLACE) Die PLACE-Methode (auf deutsch etwa Phasenkennzeichnung zur zusätzlichen Ortskodierung) [160] ist die schnellste verfügbare Möglichkeit zur Aufnahme einer Verschiebungskarte. Die Schnelligkeit kommt dadurch zustande, dass insgesamt nur zwei kartesische EPI-Aufnahmen durchgeführt werden müssen. Dabei ist die zweite Aufnahme (Bild I_2) gegenüber der ersten (Bild I_1) um eine k-Raum-Zeile in Phasenkodierrichtung verschoben (vgl. Abb. 2.22). Die Verschiebung erfolgt durch Reduktion der Fläche des Präphasiergradienten um die Fläche eines Phasenblips, beeinflusst also den Zeitverlauf der gesamten Sequenz nicht.

Nach dem Fourier-Shift-Theorem entspricht diese Verschiebung im k-Raum einem linearen Phasenanstieg im Bildraum. Durch Differenzbildung der Phasen aus den Aufnahmen I_1 und I_2 und Subtraktion des linearen Phasenanstiegs erhält man somit eine Karte, die die

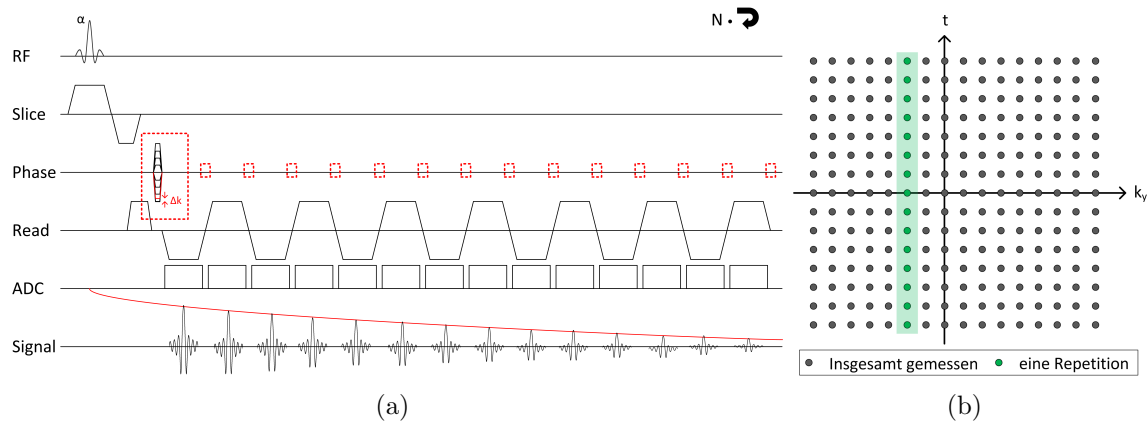


Abb. 2.21.: Sequenzdiagramm (a) und k-t-Diagramm (b) des Multi-Echo-Referenzscans nach [133]. Änderungen gegenüber der ursprünglichen EPI-Sequenz sind rot gekennzeichnet.

Phasenentwicklung durch Off-Resonanzen zwischen zwei Aufnahmezeitpunkten darstellt:

$$\Delta\omega_{EPI} = \arg \left[I_1 \cdot I_2^* \cdot \exp \left(-i \cdot 2\pi \cdot \frac{n - N/2}{N} \right) \right] \quad (2.56)$$

Dabei gibt \arg den Phasenwinkel zurück und I_2^* ist die komplex Konjugierte von I_2 . Es gilt $n = 1 \dots N$, wobei N die Anzahl der Phasenkodierschritte ist.

Da diese Karte aus einem EPI-Datensatz gewonnen wurde, weist sie ebenfalls durch B_0 -Inhomogenitäten verursachte geometrische Verzerrungen auf und stimmt in der räumlichen Off-Resonanz-Verteilung nicht mit aus Gradienten-Echo-Datensätzen gewonnenen Off-Resonanz-Karten überein. Die Karte kann zur geometrischen Korrektur einer kartesischen EPI-Aufnahme (z.B. durch Voxel-Verschiebung) angewendet werden [160]. Als Off-Resonanz-Karte zur Conjugate Phase-Korrektur ist sie jedoch zunächst nicht geeignet. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Möglichkeit entwickelt, die PLACE-Methode mit der Multifrequency Conjugate Phase-Korrekturmethode zu verbinden [172] (siehe Kapitel 4).

2.6. Funktionelle Bildgebung

Die funktionelle Magnetresonanzbildgebung (engl. functional magnetic resonance imaging, fMRI) erlaubt es, physiologische Zusammenhänge im Körper sichtbar zu machen. Im Folgenden bezieht sich der Begriff fMRI stets auf das menschliche Gehirn, bezeichnet also die Darstellung von aktiven Hirnarealen.

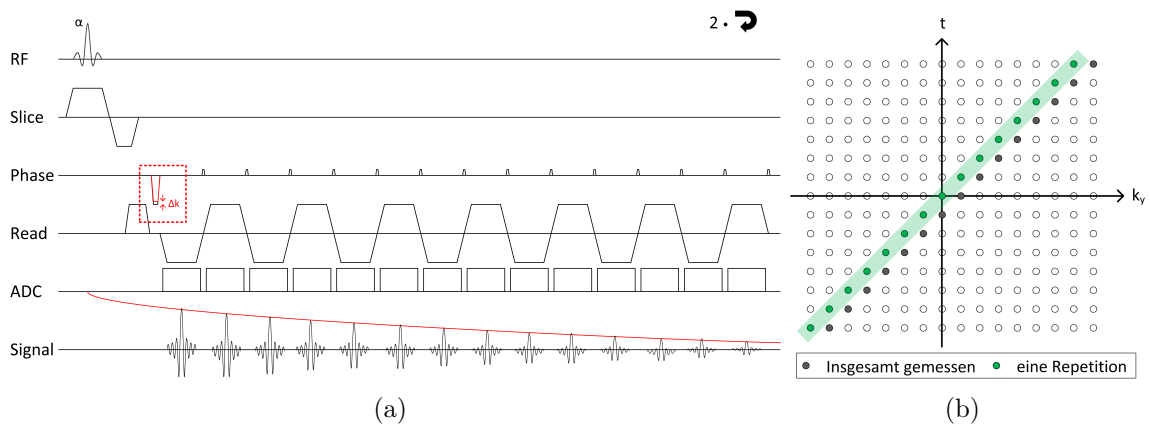


Abb. 2.22.: Sequenzdiagramm (a) und k-t-Diagramm (b) des PLACE-Scans nach [160]. Änderungen gegenüber der ursprünglichen EPI-Sequenz sind rot gekennzeichnet.

2.6.1. Metabolismus

Die fMRI macht sich zu Nutze, dass Areale, in denen kognitive Prozesse ablaufen, einen erhöhten Sauerstoffverbrauch aufweisen. Der über die Lunge aufgenommene Sauerstoff wird über den Blutkreislauf mit Hilfe des Proteins Hämoglobin transportiert, welches vier Sauerstoffmoleküle binden kann. Durch Arterien, welche sich in Arteriolen verästeln, wird Hämoglobin mit gebundenem Sauerstoff, sog. Oxyhämoglobin, herantransportiert. In den Kapillaren, den kleinsten vorhandenen Gefäßen, findet ein Stoffaustausch mit dem umliegenden Gewebe statt. Dort wird ein Teil des transportierten Sauerstoffs durch Diffusion an das Gewebe abgegeben (ca. 40 % [15]), wodurch das beteiligte Hämoglobin seinen Oxygenierungszustand ändert (Desoxyhämoglobin). Der Abtransport des Hämoglobins erfolgt anschließend über Venolen und Venen.

Findet in einem bestimmten Hirnareal ein kognitiver Prozess statt, besteht dort ein erhöhter Sauerstoffbedarf. Dieser wird mit zeitlicher Verzögerung durch einen erhöhten Blutfluss (engl. cerebral blood flow, CBF) kompensiert. Tatsächlich überkompensiert der Blutfluss jedoch den für den Metabolismus benötigten Bedarf, so dass der prozentuale Anteil von Oxyhämoglobin zu Desoxyhämoglobin im aktiven Areal gegenüber dem inaktiven Zustand jetzt erhöht ist [15]. Der zeitliche Verlauf dieses Verhaltens wird als hämodynamische Antwortfunktion (engl. hemodynamic response function, HRF) bezeichnet (vgl. Abb. 2.23). Eine ausführlichere Darstellung der Perfusion und des zugrunde liegenden Metabolismus findet sich z.B. in [15].

2.6.2. BOLD-Effekt

Der BOLD-Effekt (engl. blood oxygenation level dependent effect) ist die am häufigsten verwendete Methode, um kognitive Aktivität indirekt zu messen. Sie wurde erstmals 1990 durch Ogawa et al. [106, 107] beschrieben und basiert auf dem oben beschriebenen Oxygenierungszustand von Hämoglobin. Desoxyhämoglobin ist paramagnetisch, Oxyhämoglobin ist aufgrund kovalenter Bindungen mit den Sauerstoffmolekülen diamagnetisch [112].

Somit hat die Konzentration der Hämoglobin-Anteile im Blut direkten Einfluss auf die magnetische Suszeptibilität und kann mit T_2^* -sensitiven Pulssequenzen detektiert werden. Ein erhöhter Anteil an Oxyhämoglobin führt zu einem Signalanstieg im Bild, ein erhöhter Anteil von Desoxyhämoglobin zu einer Signalabschwächung. Hämoglobin ruft also Kontrastmittelähnliche Effekte hervor, wobei der Intensitätsunterschied nur im Prozentbereich liegt (siehe Abb. 2.24).

Durch das in Kapitel 2.6.1 beschriebene Verhalten der hämodynamischen Antwort ist also in einem aktivierten Hirnareal ein Signalanstieg gegenüber dem Ruhezustand zu beobachten. Somit können in einem fMRI-Experiment mit Hilfe des BOLD-Effekts indirekt Rückschlüsse auf bei bestimmten Aufgaben (engl. tasks), z.B. Bewegung von einzelnen Gliedmaßen, oder Stimulationen (lat. stimuli), z.B. Erkennen von bekannten Personen, aktivierte Hirnareale gezogen werden. Dazu werden die Aufgabe oder der Stimulus in der Regel blockweise mit Ruhephasen abgewechselt. Durch Faltung des zeitlichen Stimulationsverlaufs (Stimulationsfunktion) mit der HRF ergibt sich die erwartete Antwortfunktion des BOLD-Signals (vgl. Abb. 2.23) [143]. Durch Korrelation des zeitlichen Signalverlaufs (vgl. Abb. 2.24 rechts) der einzelnen aufgenommenen Voxel mit dieser erwarteten Antwortfunktion können dann Areale mit erhöhtem Sauerstoffverbrauch identifiziert und statistisch quantifiziert werden [5].

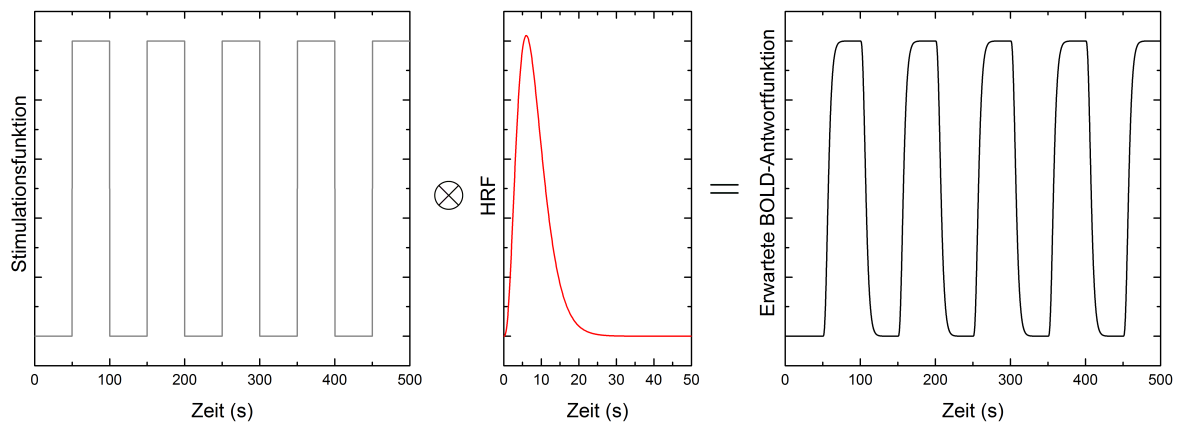


Abb. 2.23.: Die Stimationsfunktion (links) beschreibt den zeitlichen Verlauf der Stimuli. Durch Faltung mit der HRF (mitte) ergibt sich die erwartete Antwortfunktion des BOLD-Signals (rechts). Die HRF lässt sich auf unterschiedliche Arten modellieren. Hier ist eine sehr einfache Form dargestellt, die nicht alle physiologischen Effekte berücksichtigt.

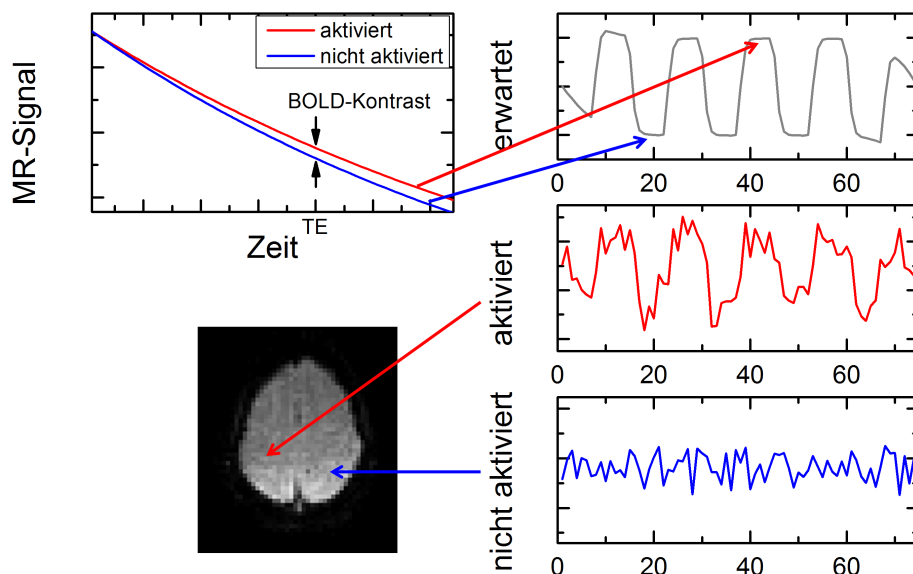


Abb. 2.24.: Links: Illustration der T_2^* -Sensitivität. Dargestellt sind exponentielle Abfälle des Signals im aktivierten und nicht-aktivierten Zustand. Der Unterschied im Signalverlauf führt im Bildraum zu einem Kontrastunterschied im Prozentbereich. Rechts von oben nach unten: Erwartete Antwortfunktion bei einem Finger-Tapping-Experiment, Zeitserie über alle Aufnahmen in einem aktivierten Voxel des beim Finger-Tapping involvierten Handknopf-Areals, Zeitserie in einem nicht involvierten Voxel.

3. Dichtegewichtete Turbo-Spin-Echo-Bildgebung

Erstpublikation in:

Journal of Magnetic Resonance Imaging (2013), 37(4), 965-973. doi:10.1002/jmri.23872

Original Research

Density Weighted Turbo Spin Echo Imaging

Mario Zeller, Dipl-Phys,^{1*} Marcel Gutberlet, PhD,² Daniel Stäb, Dipl-Phys,¹
 Christian Oliver Ritter, MD,¹ Meinrad Beer, MD,¹ Dietbert Hahn, MD,¹
 and Herbert Köstler, PhD^{1,3}

Purpose To optimize the spatial response function (SRF) while maintaining optimal signal to noise ratio (SNR) in T₂ weighted turbo spin echo (TSE) imaging by prospective density weighting.

Materials and Methods Density weighting optimizes the SRF by sampling the *k*-space with variable density without the need of retrospective filtering, which would typically result in nonoptimal SNR. For TSE, the T₂ decay needs to be considered when calculating an optimized sampling pattern. Simulations were carried out and T₂ weighted in vivo TSE measurements were performed on a 3 Tesla MRI system. To evaluate the SNR, reversed centric density weighted and retrospectively filtered Cartesian acquisitions with identical measurement parameters and SRFs were compared with TE_{eff} = 90 ms and a density weighted *k*-space sampling optimized to yield a Kaiser function for SRF side lobe suppression for white matter.

Results Density weighting of a reversed centric reordering scheme resulted in an SNR increase of (43 ± 13)% compared with the Cartesian acquisition with retrospective filtering while maintaining comparable contrast behavior.

Conclusion Density weighting is applicable to TSE imaging and results in significantly increased SNR. The gain can be used to shorten the measurement time, which suggests applying density weighting in both time and SNR constrained MRI.

Key Words: density weighting; variable density; turbo spin echo; spatial response function; modulation transfer function; SNR

J. Magn. Reson. Imaging 2013;37:965–973.
 © 2013 Wiley Periodicals, Inc.

UNFILTERED MR IMAGING produces Gibbs ringing artifacts which can be observed around the sharp edges of an object's image. This is because in MRI, the *k*-space is sampled within a finite range between $-k_{max}$ and k_{max} . This band limited imaging process corresponds to a multiplication of the measured magnetization with a box function of width $2k_{max}$ before applying the Fourier transform from $-\infty$ to $+\infty$. In image space, according to the convolution theorem, this multiplication equals a convolution of the object spin density with the Fourier transform of the box function. In single echo MR imaging, the Fourier transform of this box function is the spatial response function (SRF), which describes the spatial origin of the signal to a voxel in the image. Ideally, if object and image would be completely identical, the SRF would be a centered delta peak. In the case of the box function the Fourier transform leads to a sinc-shaped SRF. Additionally, to a main lobe peak in the center, this SRF exhibits side lobe peaks of reduced intensity which are responsible for the Gibbs ringing artifacts (1,2).

In a more general case, including filtering and non-Cartesian multi-echo acquisition, the spatial response function can be described as the Fourier transform of the two-sided modulation transfer function (MTF) (3):

$$SRF = FT(MTF) \quad \text{with} \quad MTF(k) = S(k) \cdot f(k) \cdot \rho(k) \quad [1]$$

The MTF at the discretized sampled *k*-space locations *k* is defined by the multiplication of the signal weighting *S(k)*, an optional retrospective filter *f(k)* and the *k*-space density *ρ(k)*. The signal weighting *S(k)* depends on the relaxation (thus also called relaxation function) (4) as well as on the reordering of the sequence (e.g., linear or reversed centric) (2). The *k*-space density is defined by the inverse normalized distance of the neighboring *k*-space locations: $\rho(k) = \Delta k_{Nyquist} / \Delta k \cdot N_k$. Here $\Delta k_{Nyquist}$ is the distance in *k*-space necessary to fulfill the Nyquist criterion, Δk the variable distance of two neighboring *k*-space locations and *N_k* indicates the number of times the specific *k*-space location *k* is sampled. In the case described above with single echo time for all *k*-space locations and consequently constant signal weighting, no filter and constant density $\Delta k_{Nyquist}$, each component of the MTF is constant, which results in the described box shape.

¹Institute of Radiology, University Clinic, University of Würzburg, Würzburg, Germany.

²Department of Radiology, Hannover Medical School, Hannover, Germany.

³Comprehensive Heart Failure Center (CHFC), University of Würzburg, Würzburg, Germany.

Contract grant sponsor: Deutsche Forschungsgemeinschaft; Contract grant number: DFG KO 2938/3-1.

*Address reprint requests to: M.Z., Institut für Röntgendiagnostik, Universität Würzburg, Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Würzburg, Germany. E-mail: zeller@roentgen.uni-wuerzburg.de

Received May 15, 2012; Accepted September 11, 2012.

DOI 10.1002/jmri.23872

View this article online at wileyonlinelibrary.com.

To reduce the visibility of the Gibbs ringing artifacts in routine clinical applications, manufacturers of MR tomographs apply retrospective k -space filters after image acquisition. Those filter functions (e.g., Hanning, Tukey, or Kaiser functions) multiplied to the k -space data reduce or suppress side lobes in the SRF by smoothing the sharp transition from zero to signal at the edges of the box. Filtering, however, also affects the main lobe of the SRF typically reducing the spatial resolution. On the other hand, when uniform noise can be assumed, optimal signal to noise ratio (SNR) is achieved by filtering proportional to the signal weighting (matched filter) (2). Conversely, filtering nonproportional to the signal weighting additionally degrades the SNR.

Techniques exist which achieve a favorable SRF and MTF by manipulating the k -space density with appropriate k -space weighting during acquisition. In the following, the term “filter” is used when describing retrospective filtering, the terms “density weighting” and “acquisition weighting” are used when describing prospective approaches to modify the k -space density. In acquisition weighting (5–7) the desired MTF is approximated by sampling certain k -space positions more often than others, thus increasing the k -space density $\rho(k)$ at those locations by integer multiples of $\Delta k_{\text{Nyquist}}$. Due to the coarsely varying k -space density the desired MTF can only be approximated. Additionally, acquisition weighting either leads to extended measurement time or if the measurement time is not extended, it leads to a violation of the Nyquist criterion in the whole k -space resulting in coherent under-sampling artifacts.

Another prospective approach is density weighting (1,2,8). Instead of sampling certain k -space positions multiple times, a non-Cartesian k -space sampling in phase encoding direction is used. The nonequidistant k -space locations k lead to a variable k -space density $\rho(k)$. The desired MTF is thus largely produced by this variable density; thereby, the need to retrospectively filter the k -space is largely obviated. As a consequence, the reduction of SNR introduced by disadvantageous filtering is avoided. Due to the non-Cartesian sampling, the Nyquist criterion is violated in some parts of the k -space. This would result in the appearance of incoherent undersampling artifacts if direct gridding reconstruction is applied. An artifact-free reconstruction can be obtained using parallel imaging with a modified non-Cartesian GRAPPA-algorithm: Parallel acquisition for effective density weighted (PLANED) imaging (8).

The turbo spin echo (TSE) imaging sequence, also known as fast spin echo (FSE) or rapid acquisition with relaxation enhancement (RARE), is widely used in routine clinical applications. The acquisition of multiple echoes after one excitation pulse reduces the acquisition time compared with standard spin echo (SE) imaging. T_2 weighted images are obtained by choosing a long effective echo time TE_{eff} . However, due to the shape of the linear or reversed-centric reordered signal weighting $S(k)$, decaying with the relaxation time T_2 , images acquired with long TE_{eff} suffer from pronounced Gibbs ringing artifacts (9). Conse-

quently, strong filtering not proportional to the signal weighting is required which results in an SNR reduction. TSE sequences with long TE_{eff} should thus profit notably from density weighting.

The purpose of this work, therefore, was to transfer the approach of density weighting to the T_2 -weighted TSE sequence to achieve an SRF with reduced side lobes while maximizing the SNR. The method was simulated for different T_2 relaxation times and the influence on the MTF, the SRF and the SNR was evaluated. Subsequently, the sequence was applied to human brain imaging as a typical T_2 -weighted scenario.

MATERIALS AND METHODS

Theory

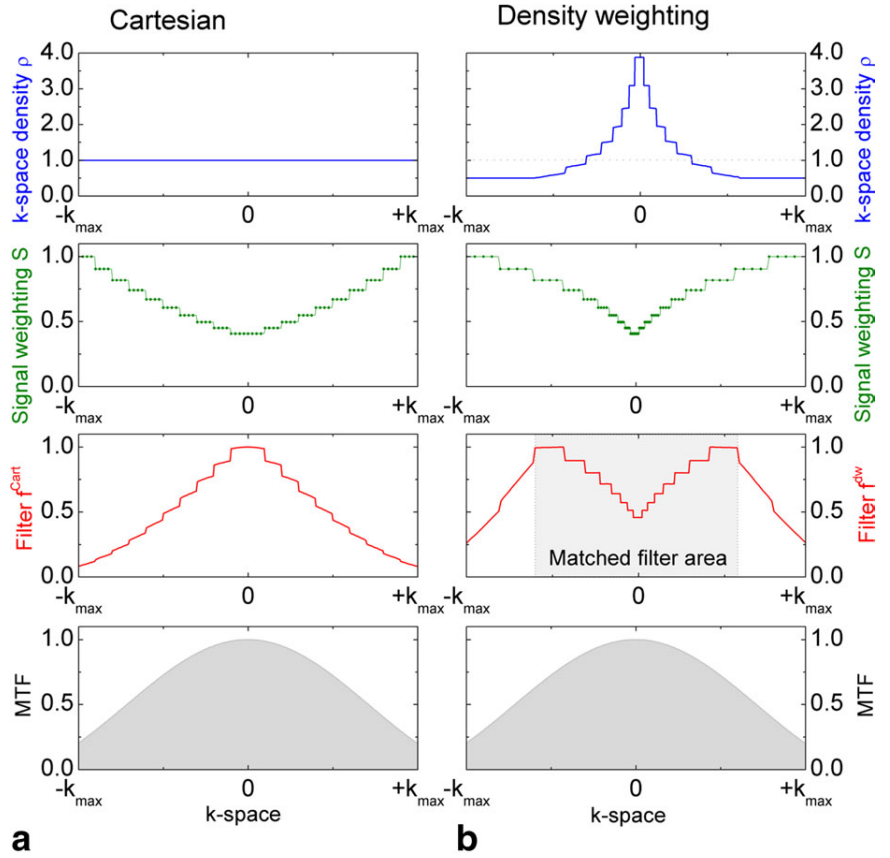
In contrast to the spin echo sequence, where only one echo is acquired after one excitation and a corresponding refocusing pulse, the TSE sequence acquires multiple echoes subsequently while fulfilling the Carr, Purcell, Meiboom, Gill (CPMG) conditions (4,10). This means, the refocusing pulses between the readout events are equally spaced by the so-called echo spacing time (ES), while refocusing pulses and readout events are spaced by $ES/2$, respectively. Depending on the desired application, the k -space is acquired using one echo train after excitation or the acquisition is segmented into N echo trains, each with M echoes (M is called turbo factor), yielding a k -space with $N \cdot M$ phase encoding lines. With respect to a conventional SE acquisition, the acquisition time is reduced by a factor of M .

The effective echo time TE_{eff} is specified by the time the echo at the center of the k -space in phase encoding direction is acquired. TE_{eff} can be influenced by the echo spacing ES , the turbo factor M and the ordering of the k -space lines. Common ordering schemes are linear acquisition, where the k -space is sampled from $-k_{\text{max}}$ to k_{max} , centric ordering (0 to $-k_{\text{max}}$ and 0 to k_{max} alternating) for short TE_{eff} , or reversed centric ordering ($-k_{\text{max}}$ to 0 and k_{max} to 0 alternating) for long TE_{eff} . All parameters mentioned above have influence on the amount of blurring and the image contrast, as discussed in (9). Reversed centric ordering leads to extensive ringing artifacts caused by the overemphasis of the k -space periphery as the signal decays toward the k -space center.

For different tissues, the signal decays with different relaxation times T_2 during the acquisition of the TSE echo train and thus according to Eq. [1], the MTF and consequently the SRF in the spatial domain vary in dependence of the relaxation time T_2 . Consequently, when implementing density weighted TSE imaging, the density weighted k -space sampling needs to be optimized for one prospectively chosen T_2 value ($T_{2,\text{opt}}$ in the following). This is in contrast to previous density weighting studies where the targeted MTF was independent of the actual relaxation time, i.e., either a constant function (8) or a triangular function (2).

A comparison of the different components of Eq. [1] for Cartesian filtering and density weighting in the phase encoding direction for a TSE sequence is shown

Figure 1. Comparison of a reversed centric ordered TSE sequence using Cartesian (a) and density weighted (b) acquisition. For the Cartesian acquisition strong filtering (red) needs to be applied to transform the signal weighting (green) into the desired MTF (gray). With density weighting a filter not proportional to the signal weighting has to be applied only in the k -space periphery while the proportionality in the k -space center (matched filter area) ensures optimal SNR. The desired MTF is obtained by a multiplication of the signal weighting with the filter and the k -space density (see Eq. [1]). For better visibility, only 4 of the 16 acquired k -space locations per TE are displayed in the graphs.



in Figure 1. The acquisition exhibits a reversed centric ordering and is optimized to achieve a Kaiser function-shaped MTF for SRF side lobe attenuation for white matter ($T_2 = 80$ ms) at 3 Tesla (T). The signal weighting (Fig. 1, green) is formed by 32 echo trains decaying with the relaxation time T_2 . They consist of 10 echoes each and are alternatingly acquired from $-k_{\max}$ to 0 and k_{\max} to 0. To transform this relaxation function to the desired MTF (Fig. 1, bottom, gray area) a strong filter (Fig. 1a, red) with coefficients f^{Cart} not proportional to the signal weighting is required when using Cartesian acquisition with constant k -space density (Fig. 1a, blue). Using density weighting, the MTF is mainly established by varying the k -space density (Fig. 1b, blue). As illustrated, the central part of the k -space (192 of 320 k -space lines) exhibit a k -space density larger than 1. The filter with coefficients f^{dw} (Fig. 1b, red) can be chosen proportional to the signal weighting in most parts of the k -space to maximize the SNR. The filter deviates from the signal weighting only in the k -space periphery because a lower bound density of 0.5 for the acquisition has been set. It has to be noted, that the desired MTF and SRF will only be exactly achieved if the T_2 relaxation time in the object matches the T_2 time for which the sampling was optimized for retrospectively.

Simulations

TSE signal weighting simulations were performed in MATLAB (The Mathworks, Natick, MA). A reversed

centric reordering scheme as described above was simulated for different decay times. Non-Cartesian density weighted k -space samplings and Cartesian filters were then matched to these simulations similarly as described by Gutberlet et al (2). The k -space density $\rho(k)$ needed to achieve a desired MTF when a matched filter $f^{\text{dw}}(k) = S(k)$ is applied was obtained using Eq. [1]: $\rho(k) = 1/\Delta k = \text{MTF}(k)/S(k)^2$. To limit the noise enhancement in the parallel imaging reconstruction, the maximum k -space distance was limited to a multiple (i.e., 2) of the k -space distance $\Delta k_{\text{Nyquist}}$ of the Cartesian acquisition. To achieve the aimed SRF, additional filter coefficients f^{dw} deviating from the optimal case $f^{\text{dw}}(k) = S(k)$ were calculated in the k -space periphery (please compare with the density weighted filter in Fig. 1). To allow for a direct comparison with Cartesian acquisition, the respective filter coefficients $f^{\text{Cart}}(k)$ for an identical SRF from a Cartesian acquisition were calculated, too.

Assuming constant noise for each measurement, the image noise under the influence of a filter with coefficients $f(k_i)$, where the index i numbers the $N \cdot M$ phase encoding steps, is proportional to the square root of the sum of the squared filtering coefficients (2):

$$\sigma_{\text{Filter}} \propto \sqrt{\sum_i f^2(k_i)} \quad [2]$$

At $T_2 = T_{2,\text{opt}}$ and identical normalized SRFs, the theoretical SNR ratio of density weighted to Cartesian acquisition with filtering can be calculated according to (2) with:

$$\frac{SNR_r^{dw}}{SNR_r^{Cart}} = \frac{\sum_i f^{dw}(k_i^{dw}) \cdot S(k_i^{dw})}{\sum_i f^{Cart}(k_i^{Cart}) \cdot S(k_i^{Cart})} \cdot \frac{\sqrt{\sum_i f^{Cart^2}(k_i^{Cart})}}{\sqrt{\sum_i f^{dw^2}(k_i^{dw})}}, \quad [3]$$

where $S(k_i^{dw/Cart})$ is the signal weighting and $f^{Cart}(k_i^{Cart})$ and $f^{dw}(k_i^{dw})$ are the filter coefficients for Cartesian and density weighted acquisitions, respectively.

To investigate the effects of T_2 times deviating from the assumed decay time $T_{2,opt}$ on SNR and SRFs, the resulting MTFs (as well as the SRFs) were calculated by multiplying the signal weighting with deviating T_2 times $S(k_i, T_2 \neq T_{2,opt})$ with the previously found filter coefficients $f^{Cart}(k_i^{Cart})$ for the Cartesian and the coefficients $f^{dw}(k_i^{dw})$ as well as the k -space density $\rho(k_i^{dw})$ for the density weighted case (see Eq. [1]).

In Vivo Measurements

The study was approved by our institution's ethics committee and written informed consent was obtained before each in vivo measurement. In vivo measurements were performed on a 3T scanner (Magnetom Trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) equipped with a 12-channel head coil.

T_2 -weighted Cartesian and density weighted brain images of healthy volunteers were acquired using a TSE sequence with the following parameters: TR = 5 s, TE_{eff} = 90 ms, 13 slices, slice thickness 4 mm, matrix 410 × 320, FOV 220 × 180 mm², refocusing pulse 180°, bandwidth 330 Hz/Pixel, echo spacing 9 ms, turbo factor 10, reversed centric ordering.

Density weighted measurements were performed with the k -space density shown in Figure 1 with an optimized relaxation time for white matter ($T_{2,opt} = 80$ ms) to yield a Kaiser function (with parameter $\beta = 3$) as MTF. This MTF was chosen from a large set of possible MTFs as a trade-off between SRF main lobe broadening (factor 1.4 for $T_2 = 80$ ms) and side lobe amplitude reduction (factor 6.4 for $T_2 = 80$ ms) (11,12). The maximum distance between two neighboring k -space locations was limited to $\Delta k_{max} = 2\Delta k_{Nyquist}$.

Image Reconstruction

The density weighted data was first divided by the simulated signal weighting $S(k)$ (green curve in Fig. 1) to avoid signal steps introduced by the segmented acquisition. To close the gaps in k -space that violate the Nyquist criterion, the data were reconstructed using PLANED imaging (8) with a non-Cartesian GRAPPA/PARS algorithm (13,14). The method was executed for each coil data set separately and without density compensation. This step can be seen as an additional retrospective filter and is essential for a density weighted reconstruction. To account for the filter coefficients f^{dw} (red curve in Fig. 1b), the reconstructed k -spaces were multiplied by the desired MTF (grey area in Fig. 1). To allow a comparison with identical SRFs, the Cartesian data was multiplied with the filter coefficients f^{Cart} (red curve in Fig. 1a). The resulting k -spaces were Fourier transformed to image space and

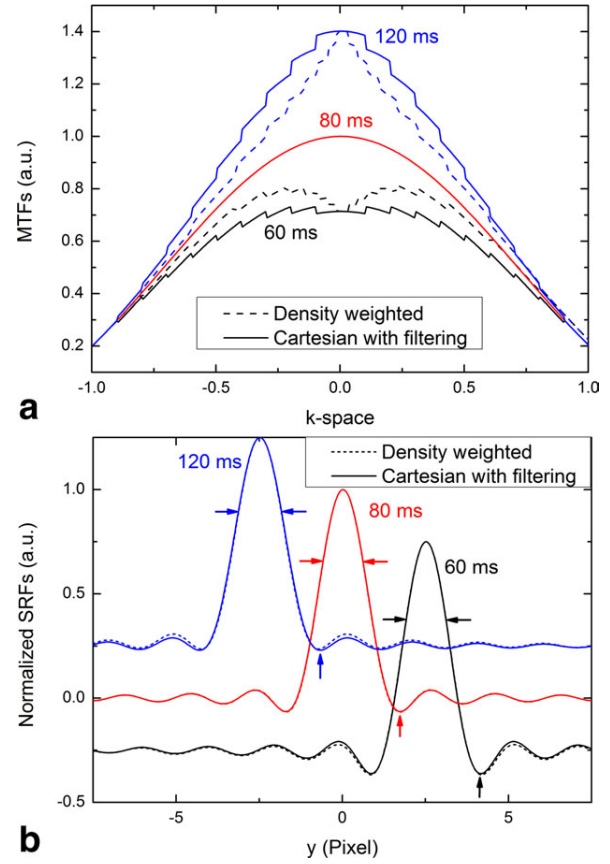


Figure 2. a: Actual MTFs obtained for objects with different relaxation times T_2 if sampling and filters are optimized for $T_{2,opt} = 80$ ms. **b:** SRFs resulting from the Fourier transforms of the deviating MTFs for both density weighted (dashed) Cartesian filtered (solid) acquisition. The horizontal arrows indicate the positions where the main lobe widths, the vertical arrows where the relative side lobe amplitudes given in the text were determined.

combined by taking a pixel-by-pixel coil-sensitivity weighted sum of the separate coil images (15). The GRAPPA factors for PLANED imaging were determined in the oversampled central part of the density weighted k -space. Of 320 k -space lines, 192, i.e., 60%, exhibited a k -space density larger than 1 (see Fig. 1b, top) and could be used for self-calibration, thus no separate calibration scan was necessary. To evaluate a possible reduction in acquisition time by a factor of 2, the density weighted data was retrospectively reduced by using only the even k -space lines for reconstruction, i.e., using only 16 of the 32 acquired echo trains. For GRAPPA calibration, the same area as described above was considered.

Quality Assessment

Experimental SNR maps were calculated with a pseudo multiple replica method (16) performing 10,000 simulation steps using noise scans acquired during the course of the respective study.

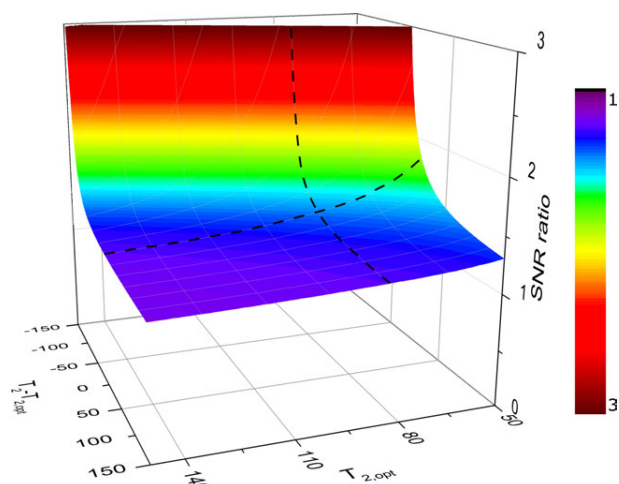


Figure 3. Three-dimensional plot of the ratio of density weighted versus Cartesian filtered SNR with respect to the optimized relaxation time $T_{2,opt}$ and the deviation of the actual relaxation time $T_2 - T_{2,opt}$. With increasing time on both axes the ratio asymptotically reaches a value of 1.14. The intersect of the dashed line indicates $T_{2,opt} = 80$ ms used in this study, yielding a SNR advantage of 1.43 for tissue with $T_2 = 80$ ms.

RESULTS

Simulations

If the actual relaxation time of the tissue deviates from the relaxation time the acquisition was optimized for, a different shape of the MTFs and the respective SRFs is obtained for both cases, that is density weighting and Cartesian acquisition with filtering.

Figure 2 shows Cartesian filtered and density weighted MTFs (a) and SRFs (b) simulated for a k -space sampling optimized to result in a Kaiser function for reversed centric ordering and $T_{2,opt} = 80$ ms. If the actual relaxation time of the object equals this optimized time, the MTF obtained equals the Kaiser function (80 ms, red, relative side lobe amplitude 6%, main lobe width 100%) for both density weighting and Cartesian acquisition with filtering. If the actual relaxation time is shorter, the side lobes in the SRF are amplified as the edges of the k -space are over pronounced compared with the k -space center (60 ms, black, relative side lobe amplitude 12%, main lobe width 97% compared with 80 ms). If the actual T_2 is longer, the main lobe of the achieved SRF is broadened as the k -space center is emphasized (120 ms, blue, relative side lobe amplitude 2%, main lobe width 105% compared with 80 ms). Because of the nonuniform sampling of the density weighted k -space, the shapes of the respective obtained MTFs differ slightly from the functions obtained with Cartesian sampling. However, as can be seen from the SRFs, the described effects are of similar quantity for both Cartesian filtering and density weighting.

For a delta shaped object, ratios of the SNR for density weighted versus Cartesian acquisition with filtering were calculated in a simulation. Figure 3 shows these ratios with respect to the relaxation time

the density weighted sampling was optimized for ($T_{2,opt}$) and the deviation of this optimization from the actual relaxation time ($T_2 - T_{2,opt}$). The ratios are obtained by dividing the main lobe maxima of the nonnormalized SRFs by the noise obtained from the Cartesian and density weighting filtering coefficients (Eq. [2]).

The average SNR gain of density weighting versus Cartesian acquisition with filtering is the highest for very short $T_{2,opt}$, while asymptotically decreasing with increasing $T_{2,opt}$. At very short T_2 times the signal decays rapidly during the echo train before the k -space center is sampled and thus strong filtering is needed for the Cartesian acquisition to obtain a Kaiser function. At a fixed $T_{2,opt}$, the SNR gain increases with increasing negative difference from the actual T_2 and decreases with increasing positive difference. For a delta shaped object, every k -space location contributes equally to the signal, thus stronger than expected filtering for short T_2 affects the Cartesian acquired data stronger (Fig. 2a, black). For long T_2 , the effect occurs stronger for density weighting, thus the SNR advantage decreases. When choosing a $T_{2,opt}$, it has to be considered that, for large deviations of the actual T_2 , the SRF shapes will also deviate from the desired SRF (Fig. 2b); thus, the overall image quality will be affected negatively by choosing an unrealistically low $T_{2,opt}$.

In Vivo Application

Density weighted T_2 -weighted acquisition of the human brain was optimized in a way that the k -space sampling yields the Kaiser function for $T_{2,opt} = 80$ ms as described above. This is approximately the relaxation time of white matter in human brain at 3T (17). For this scenario, Eq. [3] predicts an SNR advantage of 43% for density weighting versus Cartesian filtering with identical SRFs. Compared with an unfiltered Cartesian acquisition, the amplitude of the first SRF side lobe is reduced from 40.3% to 6.4% of the main lobe amplitude.

For comparison, images of a human brain acquired in Cartesian filtered and density weighted manner are shown in Figure 4. The final combined images (a, b) show comparable contrasts for both methods. The clear SNR advantage of density weighting versus Cartesian filtering can be seen in the single coil images (c, d), confirmed by the corresponding SNR maps of the reconstructions (e, f). Comparing the SNR of density weighting versus Cartesian filtering for the whole brain yields an average SNR gain of $43\% \pm 13\%$, meeting the theoretical expectation of 43% for white matter.

Figure 5 shows the ratio of the SNR maps (a) in comparison to a T_2 map of the same slice (b). It can be seen that the expected SNR gain is approximately reached in regions with grey and white matter with $T_2 < 150$ ms. In areas with long T_2 such as cerebrospinal fluid (CSF) the SNR advantage is still present but less pronounced (blue areas in the SNR map (a) and red areas in the T_2 map in (b), respectively). For example,

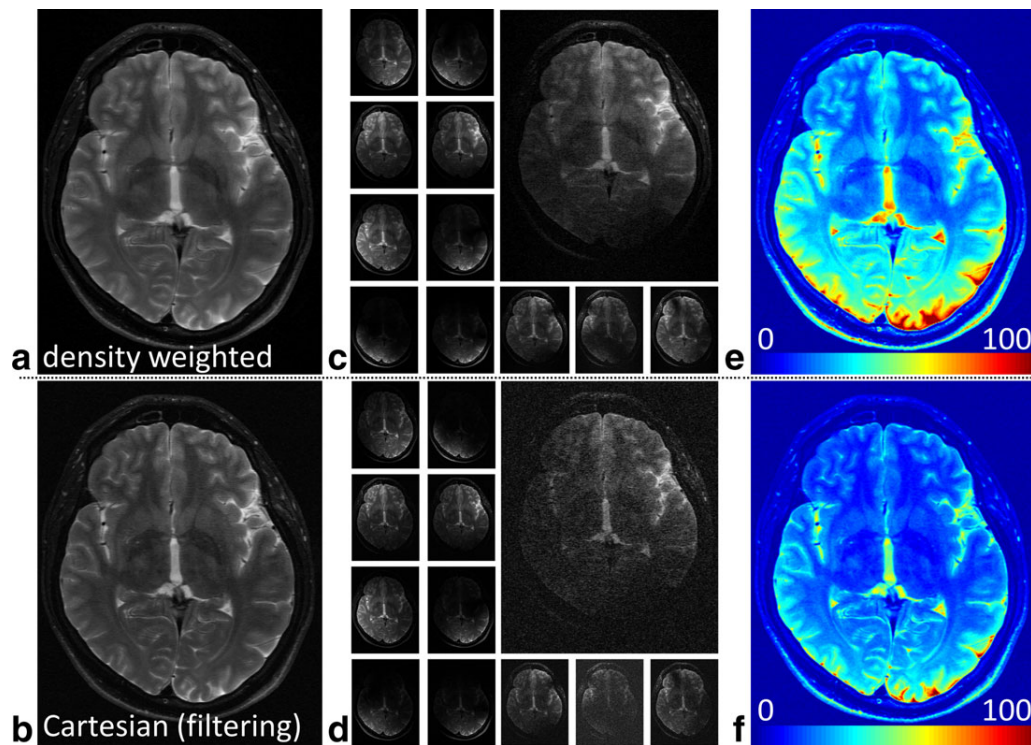


Figure 4. Combined images (**a**, **b**), images of the 12 channels (**c**, **d**) and SNR maps (**e**, **f**) for density weighted (top) and Cartesian filtered (bottom) reconstructions.

the SNR advantage determined in 4 ROIs in the CSF reaches $25\% \pm 1\%$.

The average SNR gain of 43% equals a possible reduction in measurement time by a factor of 2. Figure 6 shows a comparison of reconstructions using density weighting (**a**), Cartesian acquisition with filtering (**c**), and density weighting using only every even phase encoding step of the acquisition (**e**), equaling an acquisition with half the measurement time. The missing lines were reconstructed by PLANED imaging. As can be seen from the corresponding SNR maps

below (**b**, **d**, **f**), the SNR of density weighting with half the measurement time (**f**) almost equals the SNR of the full Cartesian acquisition (**d**). In fact, the SNR ratio of this accelerated density weighted reconstruction and the Cartesian reconstruction is $98\% \pm 10\%$.

DISCUSSION

Density weighting was successfully implemented for TSE imaging. The theoretical prediction of substantial SNR improvement compared with the Cartesian

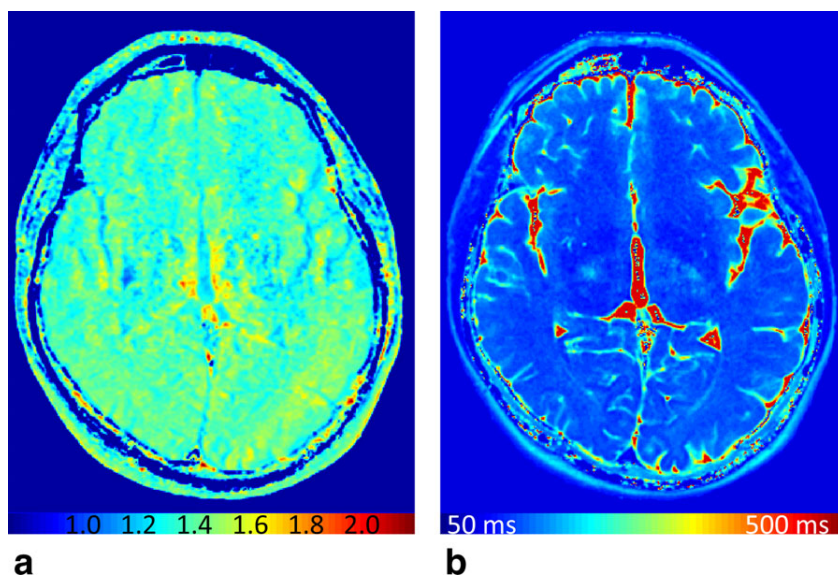


Figure 5. **a:** Map of the ratio of the SNR of density weighting versus Cartesian filtering for the selected slice. **b:** Corresponding T_2 map obtained by fitting an exponential decay to the images of a multi-echo TSE scan (3 echos).

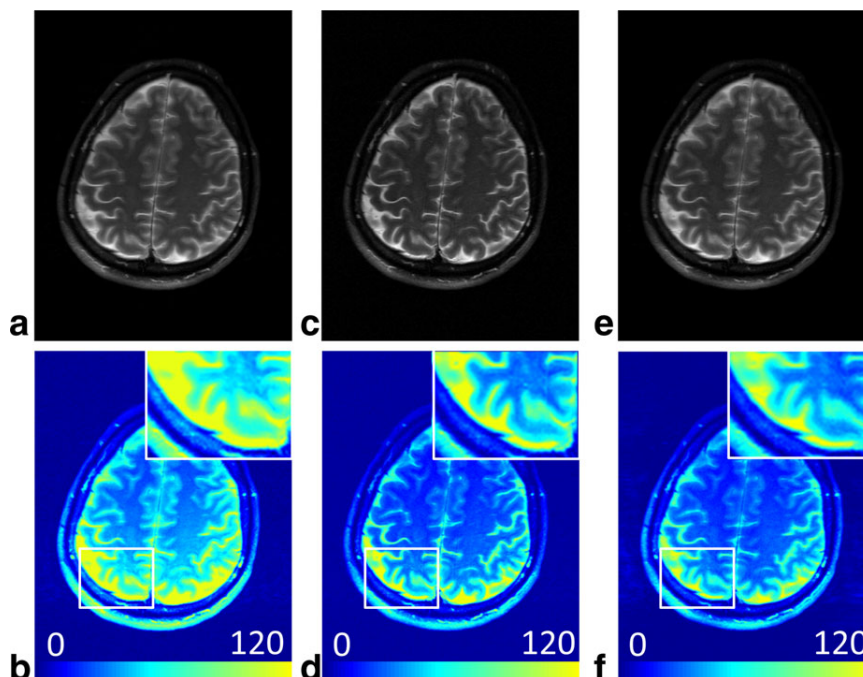


Figure 6. Top: Reconstructions of density weighted image (a), Cartesian image with retrospective filtering (c) and density weighted image with half the number of phase encoding lines (e). Bottom: Corresponding SNR maps for density weighting (b), Cartesian acquisition with retrospective filtering (d) and density weighting with half number the phase encoding lines (f).

acquisition with retrospective filtering was assessed by simulations and demonstrated in vivo.

Density weighting has already been applied to SE, GRE, and saturation recovery (SR) sequences (2,8). In this work, density weighting was adapted to the TSE sequence. It was shown that the SNR gain of density weighting depends on the chosen optimized relaxation time $T_{2,\text{opt}}$ and the actual relaxation time T_2 of the object. For in vivo application, the density weighted sampling was optimized for reversed centric reordering and a T_2 of white matter at 3T. The high k -space density in the k -space center allowed for self-calibration of the non-Cartesian GRAPPA algorithm; therefore, no additional acquisition of reference lines was necessary. The average SNR advantage of density weighting versus Cartesian acquisition with filtering throughout the brain was $43\% \pm 13\%$, equaling the theoretically predicted value of 43% for white matter. The expectation was met in most parts of the brain, however for tissue with long T_2 (e.g. CSF) the SNR gain was lower. This behavior was predicted by the simulation for different T_2 times (see Fig. 3).

In the first step, the spatial resolution and the number of phase encoding steps have been kept identical for density weighting and Cartesian filtered reconstruction to allow for direct comparison. In the second step, it was demonstrated that the achieved SNR gain allows cutting the measurement time in half by reducing the number of phase encoding steps while maintaining almost identical SNR compared with a Cartesian acquisition with filtering. The fact that the average SNR of the accelerated scan is slightly below the SNR of the nonaccelerated Cartesian acquisition can be explained by noise enhancement through parallel imaging (16). In the nonaccelerated density weighted acquisition, the maximum k -space undersampling by a factor of two only occurs in the k -space

periphery (Fig. 1), having no significant effect on noise enhancement. However, when omitting every second phase-encoding step, the density is reduced by another factor of two throughout the whole k -space. The GRAPPA calibration for the reconstruction of the accelerated dataset was performed in the k -space range with density larger than 1 in the original dataset. In the accelerated dataset, 96 of 320 k -space lines, i.e. 30%, exhibit a k -space density larger than 2; therefore, a self-calibrated reconstruction would also be possible.

A way to simplify the reconstruction process would be to perform a variable density sampling on a Cartesian grid, for example, applying acquisition weighting (5–7). However, as the resolution of the k -space density would be much coarser in that case, additional filtering deviating from the filter for optimal SNR would be needed to obtain an identical MTF. With the parameters used in this study, this would result in an SNR advantage of only 16% compared with 43% achievable when applying density weighting.

The in vivo images revealed comparable contrast between the density weighted and the Cartesian acquisitions. Simulations show that the respective contrast-to-noise ratio depends on a variety of parameters such as TE_{eff} , $T_{2,\text{opt}}$, and the actual T_2 . Additionally, every k -space location contributes to the image formation for a delta shaped object, while for an object covering the whole field of view, only the k -space center contributes. Thus, the Fourier transform of the object can be seen as an additional k -space filter multiplied with the MTFs shown in Figure 2a yielding different contrasts for different T_2 decay times. The phenomenon of variable contrasts is not unique to the method of density weighting but also applies to multi-echo imaging sequences in general (4,9) including hyperecho imaging (18) or transitions between pseudo steady states

(TRAPS) (19). Although not visible to the naked eye, contrasts for very small objects may be slightly diminished for reversed centric density weighted acquisition when choosing identical parameters for density weighted and Cartesian acquisition with filtering. Similar to the TRAPS method, this can be prevented by choosing a slightly longer effective echo time TE_{eff} for the density weighted scenario.

In this study, the density weighted k -space sampling was optimized to result in a Kaiser function-shaped MTF. To achieve this MTF by applying filtering to the Cartesian acquisition, the SNR is reduced by 31% compared with the unfiltered Cartesian acquisition for a delta shaped object due to nonoptimal filtering. On the other hand, density weighting can be applied to enable a purely SNR-optimized filtering (matched filter) while not changing the original MTF achieved with reversed centric reordering. This would result in an SNR increase of 5% of density weighting versus Cartesian acquisition for the parameters used in this study. However, unfiltered reversed centric TSE is not feasible for routine clinical application because of the high relative side lobe amplitude of the SRF (40.3% for the parameters used in this study). In general, density weighting achieves an SNR advantage compared with Cartesian acquisition with filtering by enabling a matched filter while obtaining the favorable MTF and SRF.

The two important parameters characterizing an SRF are the width of the main lobe, which determines the spatial resolution, and the amplitude of the first side lobe relative to the main lobe, which determines the amount of artifact contamination. For the parameters chosen in this study, the Kaiser function resulted in a corresponding SRF with relative side lobe amplitude reduction from 40.3% to 6.4% and with an increase of the main lobe width by a factor of 1.4. The latter requires extending the k -space coverage by the same factor to obtain identical spatial resolution as with unfiltered acquisition. Unfiltered acquisition, however, is seldom used due to strong Gibbs ringing. Choosing an MTF is always a trade-off between side lobe reduction and main lobe broadening. The cosine squared Hanning function, already used for density weighting (8), reduces the side lobes almost completely (2.7%). However, the main lobe width is increased by a factor of 1.85 and, thus, requires an increase of k -space coverage by a factor of 1.85 to yield identical spatial resolution as the unfiltered reversed centric acquisition. Choosing an MTF resulting in only moderate main lobe broadening, such as the cosine-tapered Tukey function with a small tapered section, on the other hand results only in weak side lobe reduction (11). Depending on the desired application, density weighting can be optimized for any MTF and the respective SRF.

In the case presented, refocusing pulses with a flip angle of 180° were chosen to get pure T_2 weighting during acquisition. As the specific absorption rate (SAR) increases quadratically with both the flip angle and the field strength, the flip angles in TSE imaging are often reduced. Because stimulated echo pathways contribute to the signal, its evolution becomes compli-

cated and signal loss can occur. Methods like hyperecho imaging (18) or TRAPS (19) apply variable refocusing pulses during the echo train to control the signal evolution and, e.g., regain high signal amplitude at the k -space center. However, the signal evolution may lead to an undesired SRF. Density weighting could be additionally used to optimize the SRF based on the predicted signal evolution already provided by these methods.

In this study, density weighting has been applied in the phase encoding direction. The implementation into existing sequence code can be accomplished without much effort, as only the amplitudes of the respective phase encoding and phase rewinding gradients have to be adjusted according to the calculated k -space sampling. It would also be possible to produce a density weighted frequency encoding by applying time-variant readout gradients. This, however, is more challenging because the influence of factors such as limitations of gradient amplifiers, self-induction and eddy-currents on the actual k -space transversal have to be taken into consideration (20,21). It has been recently demonstrated that for an echo planar imaging (EPI) sequence with nonlinear readout k -space sampling, these effects can be corrected with additional hardware to monitor the changes in the external field by field probes and applying retrospective correction methods (22).

The sequence protocol presented in this work used a segmented reversed centric k -space reordering in phase encoding direction. This scenario showed a notable SNR gain of density weighting versus retrospective filtering of Cartesian data. Simulations show that T_2 weighted single-shot linear sampling with long TE may also result in notable SNR improvements; density weighting can of course be applied to any other k -space reordering and thus is also suitable to optimize e.g. T_1 or proton density weighted acquisitions. Interesting applications may also be spiral trajectories or 3D acquisitions. An implementation of a spiral trajectory with variable density has already been presented for the GRE sequence (23) with the aim of reducing aliasing artifacts while accepting a reduction of SNR. Similarly, a three-dimensional (3D) TSE acquisition with variable density has been presented (24). Here, the k -space was retrospectively undersampled on discrete positions of the fully sampled rectilinear grid to optimize undersampling patterns for accelerated GRAPPA acquisition. Especially for the latter case, the application of density weighted reconstruction should be beneficial as the optimization for the second phase encoding direction will result in additional SNR gain. It is of importance that the k -space sampling is optimized to the expected signal weighting throughout acquisition. While in our case, deviations of tissue T_2 from the optimized $T_{2,\text{opt}}$ did not notably change the contrast, deviations from the ideal SRF for strongly differing T_2 times can result in changed contrast or deviating SRFs. This behavior may be more pronounced in 3D acquisitions where density weighting affects the SRF in two spatial dimensions. The concept of density weighting is also promising to speed up EPI functional MRI experiments with known T_2

decay where SNR is a limiting factor in acquisition time, especially for high field strengths with short T_2 .

In conclusion, density weighting was successfully implemented for the TSE sequence. Simulations and in vivo brain measurements were conducted. They showed significant improvements in SNR and similar image contrast when comparing the density weighted acquisition and reconstruction to the corresponding Cartesian acquisition with retrospective filtering and indicate the practical applicability of density weighting to T_2 -weighted TSE imaging. As demonstrated, the achieved SNR gain can be used to significantly reduce the measurement time. It can be expected that other acquisition schemes may also benefit from the technique of density weighting.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Carolina Neder for proofreading the manuscript.

REFERENCES

- Greiser A, von Kienlin M. Efficient k-space sampling by density-weighted phase-encoding. *Magn Reson Med* 2003;50:1266–1275.
- Gutberlet M, Geier O, Stäb D, et al. SNR-optimized myocardial perfusion imaging using parallel acquisition for effective density-weighted saturation recovery imaging. *Magn Reson Imaging* 2010;28:341–350.
- Steckner MC, Drost DJ, Prato FS. Computing the modulation transfer function of a magnetic resonance imager. *Med Phys* 1994;21:483.
- Hennig J, Nauerth A, Friedburg H. RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR. *Magn Reson Med* 1986;3:823–33.
- Mareci T, Brooker HR. High-resolution magnetic resonance spectra from a sensitive region defined with pulsed field gradients. *J Magn Reson* 1984;163:157–163.
- Parker D, Gullberg G. Gibbs artifact removal in magnetic resonance imaging. *Med Phys* 1987;14:640–645.
- Köstler H, Beer M, Landschutz W, et al. 31P-MR spectroscopy of all regions of the human heart at 1.5 T with acquisition-weighted chemical shift imaging. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2001;173:1093–1098.
- Geier OM, Hahn D, Köstler H. Parallel acquisition for effective density weighted imaging: PLANED imaging. *Magn Reson Mater Phys Biol Med* 2007;20:19–25.
- Constable RT, Gore JC. The loss of small objects in variable TE imaging: implications for FSE, RARE, and EPI. *Magn Reson Med* 1992;28:9–24.
- Meiboom S, Gill D. Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times. *Rev Sci Instrum* 1958;29:688.
- Harris FJ. On the use of windows for harmonic analysis with the discrete Fourier transform. *Proc IEEE* 1978;66:51–83.
- Kaiser JF. Nonrecursive digital filter design using the 10-sinh window function. In: *Proc IEEE Int Symp Circuits Syst* 1974;20–23.
- Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, et al. Generalized auto-calibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med* 2002;47:1202–1210.
- Yeh EN, McKenzie CA, Ohliger MA, Sodickson DK. Parallel magnetic resonance imaging with adaptive radius in k-space (PARS): constrained image reconstruction using k-space locality in radio-frequency coil encoded data. *Magn Reson Med* 2005;53:1383–1392.
- Roemer PB, Edelstein WA, Hayes CE, Souza SP, Mueller OM. The NMR phased array. *Magn Reson Med* 1990;16:192–225.
- Robson PM, Grant AK, Madhuranthakam AJ, Lattanzi R, Sodickson DK, McKenzie CA. Comprehensive quantification of signal-to-noise ratio and g-factor for image-based and k-space-based parallel imaging reconstructions. *Magn Reson Med* 2008;60:895–907.
- Wansapura JP, Holland SK, Dunn RS, Ball WS Jr. NMR relaxation times in the human brain at 3.0 Tesla. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:531–538.
- Hennig J, Scheffler K. Hyperechoes. *Magn Reson Med* 2001;46:6–12.
- Hennig J, Weigel M, Scheffler K. Multiecho sequences with variable refocusing flip angles: optimization of signal behavior using smooth transitions between pseudo steady states (TRAPS). *Magn Reson Med* 2003;49:527–535.
- Zhou XJ, Tan SG, Bernstein MA. Artifacts induced by concomitant magnetic field in fast spin-echo imaging. *Magn Reson Med* 1998;40:582–591.
- Barmet C, De Zanche N, Pruessmann KP. Spatiotemporal magnetic field monitoring for MR. *Magn Reson Med* 2008;60:187–197.
- Kasper L, Häberlin M, Barmet C, et al. Matched filter EPI increases BOLD-sensitivity in human functional MRI. In: *Proceedings of the 19th Annual Meeting of ISMRM*, Montreal, 2011. (abstract 1634).
- Tsai CM, Nishimura DG. Reduced aliasing artifacts using variable-density k-space sampling trajectories. *Magn Reson Med* 2000;43:452–458.
- Xiao Z, Hoge WS, Mulkern RV, Zhao L, Hu G, Kyriakos WE. Comparison of parallel MRI reconstruction methods for accelerated 3D fast spin-echo imaging. *Magn Reson Med* 2008;60:650–660.

4. Artefakte und deren Korrektur bei dichtegewichteter Echoplanar-Bildgebung

Erstpublikation in:

Magnetic Resonance in Medicine (2013). doi:10.1002/mrm.24737

NOTE

Magnetic Resonance in Medicine 00:000–000 (2013)

Phase-Labeled Reference EPI for Frequency-Segmented Inhomogeneity Corrections (PREFICS)

Mario Zeller,^{1*} Alexander Müller,¹ Dietbert Hahn,¹ and Herbert Köstler^{1,2}

Purpose: To develop a method to correct for geometric distortions in non-Cartesian echo planar imaging using data acquired in a fast prescan.

Methods: Echo planar images were obtained using a non-Cartesian density weighted k-space trajectory. In contrast to linear Cartesian acquisition, distortions arising in non-Cartesian acquisitions can only be corrected using conjugate phase-based methods. Up to now these methods require a time consuming field map acquisition in undistorted coordinates. In this work, a phase-labeled reference EPI scan was performed in a very short time, yielding a displacement map in distorted coordinates. Subsequently, this map was applied to itself and thus transformed into undistorted coordinates. The echo planar images were then corrected with a frequency-segmented conjugate phase method. The results were compared with corrections based on a multi-echo reference field map acquired in undistorted coordinates.

Results: Uncorrected density weighted EPI exhibited geometric distortions and severe ringing artifacts. These distortions could be successfully corrected using the novel method. The quality was comparable to corrections based on the multi-echo reference field map. The novel method shortens the field map acquisition duration by a factor of 64.

Conclusion: The method presented allows correcting non-Cartesian EPI from a reference scan consisting of only two phase-labeled echo planar images. **Magn Reson Med** 000:000–000, 2013. © 2013 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: echo planar imaging; geometric distortion; field map; phase labeling; density weighting

In echo planar imaging (EPI) static magnetic field (B_0) inhomogeneities result in geometric distortions in the image (1). In brain imaging, these B_0 inhomogeneities occur mainly adjacent to air-tissue and bone-tissue boundaries and introduce an additional phase in the affected voxels which accrues during the EPI echo train. According to the Fourier shift theorem, in linear Cartesian imaging, this phase modulation in k-space leads to

a displacement of the respective voxels leading to distortion in image space (2).

There exist different distortion correction techniques (1,3,4). Most methods rely on a separately acquired reference scan which maps the strength of the displacement. Such a scan can either be acquired as a field map in undistorted space (gradient echo) (3,5) or as a displacement map in distorted space (EPI) (2,4).

Phase labeling for additional coordinate encoding (4) allows to acquire a displacement map in distorted space very quickly, as it requires only two EPI acquisitions. In the second EPI acquisition, the prephasing gradient is changed by one phase increment (blip). This introduces a shift in k-space, which, according to the Fourier shift theorem, leads to a phase ramp in image space. By comparing the phases of the two images and subtracting the linear phase ramp, a map of the additional phase introduced by B_0 inhomogeneities is obtained. This map is utilized to correct the distortions in the linear Cartesian echo planar image by realigning the distorted voxels using pixel-shifting methods. This is performed under the assumption that the order of the displaced voxels has not been changed by the distortion.

A different set of correction methods is based on the conjugate phase principle (3,6,7). These methods require a field map in undistorted coordinates. For each inhomogeneity value occurring in this map, the distorted EPI acquisition is demodulated with the respective frequency in k-space. The voxels for the final corrected image are then picked from these demodulated images according to the respective values of the undistorted field map.

When performing non-Cartesian gradient echo or EPI acquisitions, other types of artifacts arise from field inhomogeneities, which cannot be corrected using simple pixel-shifting. Thus, conjugate phase-based methods are essential for correction. In spiral sampling, for example, inhomogeneities cause blurring (8). Man et al. (3) proposed to acquire a second spiral scan with different echo time from which a field map can be derived. Based on this field map, a frequency segmented conjugate phase technique is applied to reduce the blurring.

This technique can also be applied to EPI acquisitions and EPI variants like PROPELLER-EPI (9) or k-space density weighted EPI (10). Density weighting (DW) is a technique to obtain a prospectively chosen spatial response function (SRF) while ensuring optimal signal to noise ratio (SNR). This is achieved by filtering the k-space proportional to the signal decay (SNR matched filter, (10,11)) and by varying the k-space density in phase encoding direction (10–12) at the same time. In EPI, this variation can be easily realized by a change of the phase

¹University of Würzburg, University Clinic, Institute of Radiology, Würzburg, Germany.

²Comprehensive Heart Failure Center (CHFC), University of Würzburg, Würzburg, Germany.

Grant sponsor: Deutsche Forschungsgemeinschaft; Grant number: DFG KO 2938/3–1.

*Correspondence to: Mario Zeller, Dipl.-Phys., Institut für Röntgendiagnostik, Universität Würzburg, Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Würzburg, Germany. E-mail: zeller@roentgen.uni-wuerzburg.de

Received 21 December 2012; revised 8 February 2013; accepted 27 February 2013

DOI 10.1002/mrm.24737

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

© 2013 Wiley Periodicals, Inc.

blip gradient moments. As a consequence of this variation, the k-space is no longer sampled linearly with time.

For conjugate phase-based artifact correction in non-Cartesian EPI, a field map in undistorted coordinates is required (5). However, the acquisition of such a field map is quite time-consuming.

The purpose of this work was to combine a rapidly acquired phase-labeled reference EPI scan with conjugate phase multi-frequency interpolation, termed phase-labeled reference EPI for frequency-segmented inhomogeneity corrections (PREFICS). It is shown how a displacement map in distorted coordinates can be transformed into a field map in undistorted coordinates. This map is successfully used to correct for artifacts arising in density weighted EPI.

METHODS

The study was approved by our institution's ethics committee and written informed consent was obtained prior to each in-vivo measurement. Imaging was performed on a 3 Tesla MR scanner (Magnetom Trio, Siemens Healthcare Sector, Erlangen, Germany) equipped with a 12-channel head coil. Single-shot gradient echo EPI images were acquired using k-space DW. Additionally, a linear Cartesian phase-labeled EPI acquisition was performed for the creation of the displacement map. The following parameters were used for both sequences: $TE_{\text{eff,DW}} = 32$ ms, $TE_{\text{eff,Cart}} = 54$ ms, $TR = 2$ s, 128×128 matrix, slice thickness 3.0 mm, echo spacing $ES = 0.76$ ms, readout bandwidth 1502 Hz/Px.

For the k-space density weighted acquisitions, a Kaiser function was used as the target modulation transfer function (MTF), resulting in an SRF with reduced side lobe amplitudes. A matched filter for optimal SNR (assuming $T_2^* = 50$ ms) can then be achieved by varying the k-space sampling density ρ according to the following equation (11):

$$\rho_n = 1/\Delta k_n = \text{MTF}_n / S_n^2 \quad [1]$$

where $S_n = \exp(-ES \cdot n / T_2^*)$ describes a mono-exponential decay with T_2^* during the acquisition of the echo train and the index n denotes the respective echo train position $n = 0 \dots N-1$ with N being the total number of echoes $N = 128$. The maximum k-space undersampling was limited to a factor of 2 and the matched filter was adjusted at the respective sampling positions to account for variations from the unconstrained k-space density. The variable density was achieved during acquisition by adjusting the respective phase blip gradient amplitudes proportional to Δk_n .

Simulations and image reconstructions were performed using MATLAB (The Mathworks, Natick, USA). Simulated k-space density weighted datasets were obtained by performing a discrete Fourier transform of a single voxel image using the k-space positions k_n calculated above. Artificial inhomogeneities were introduced by applying a linear phase ramp to the k-space data.

Figure 1 shows a flow diagram of the steps involved in the PREFICS method (left) and the k-space density

weighted reconstruction (right). Due to the non-Cartesian sampling, the Nyquist criterion is violated in a small part of the density weighted k-space (compare with Fig. 2c). To avoid incoherent ringing artifacts caused by direct gridding reconstruction, the k-space density weighted data obtained from phantom and in-vivo acquisitions was thus reconstructed using parallel acquisition for effective DW (PLANED, (13)), a modified non-Cartesian GRAPPA technique. The oversampled part of the k-space was used for GRAPPA calibration, thus no separate calibration data was needed. To fulfill Eq. [1], the reconstruction was performed without density compensation (11).

A phase-labeled reference scan was performed by acquiring two linear Cartesian echo planar images I_1 and I_2 under breath-hold condition. The second image was acquired with the k-space shifted by one phase blip compared to the first image, leading to a phase ramp in image space. The shift was achieved by reducing the pre-phasing gradient moment by the amount of one blip moment, leaving the sequence timing unchanged (4). The duration of this scan is determined by the repetition time TR of one EPI acquisition and amounted $2 \cdot TR = 4$ s for the parameters given. The displacement map Δy in distorted coordinates was then obtained by subtracting the phases of the two images and by taking account of the phase ramp introduced by the second scan as described in (4):

$$\Delta y = N/2\pi \cdot \text{Arg}(I_1 \cdot I_2^* \cdot \exp(-i \cdot 2\pi \cdot (n-N/2)/N)) \quad [2]$$

where Arg gives the phase angle and I_2^* is the complex conjugate of the image I_2 .

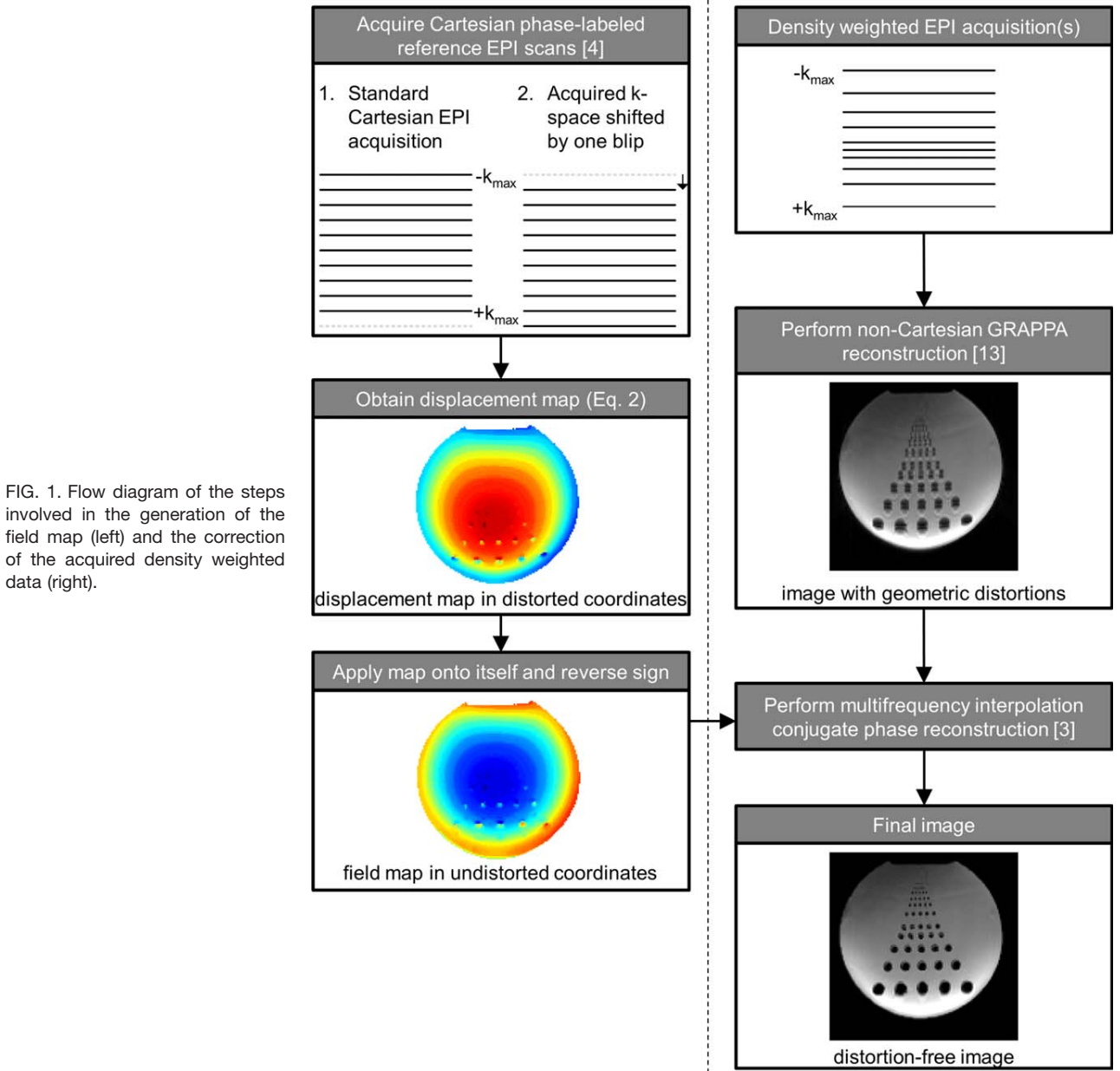
This map Δy is normally used to correct the distorted Cartesian images by pixel-shifting. Here, however, the map is applied to itself using bilinear interpolation. After sign reversal, a field map in undistorted coordinates is obtained, which can now be used for conjugate phase correction of the density weighted reconstructions.

The conjugate phase reconstruction was performed using a multi-frequency interpolation implementation as described by (3) by demodulating the phase at different off-resonance frequencies in the reconstructed k-space. The effective time at which each k-space line in the reconstructed (evenly spaced) grid is reached was derived from the inverse of Δk_n .

For comparison, an additional multi-echo reference scan comprising 128 echo trains was also acquired (5). This scan allows creating a very accurate field map in undistorted coordinates which was used as a reference. In addition, gradient echo images of different echo times can be derived from this dataset. The total duration required for this scan was $128 \cdot TR = 4$ min 16 s.

RESULTS

A density weighted and a linear Cartesian k-space trajectory and the simulated corresponding SRFs with and without the influence of field inhomogeneity are shown in Figure 2. The k-space position sampled at a certain echo number during acquisition (a) depends on the



gradient moment of the phase blip gradients and increases linearly for Cartesian acquisition with constant gradient moments (b) and non-linearly for density weighted acquisition with variable gradient moments (c). As the inhomogeneity-induced phase accrues linearly with time, the accrual is thus not linear in k-space for the density weighted acquisition. Hence, the phase accrual produces a non-linear phase shift and consequently a change of the SRF of the respective voxel, leading to SRF side lobes. SRFs of a simulated inhomogeneity acting on a single voxel are shown in (d) and (e). While the inhomogeneity results in a linear shift by five pixels in linear Cartesian imaging (d), the density weighted variant causes a reduction in SRF main lobe amplitude and pronounced side lobes. It is obvious, that simple pixel shifting cannot correct this SRF alteration.

Uncorrected and corrected images of a phantom acquired with detuned shimming using k-space DW are depicted in Figure 3. Besides geometric distortions of the shape, the uncorrected image (a) clearly exhibits the ringing artifacts demonstrated in the simulation adjacent to the holes on the bottom of the phantom (indicated by the arrow). Both, geometric displacements and ringing artifacts are greatly reduced with the PREFICS method (b). The results are comparable to the multi-frequency reconstruction based on the multi-echo reference field map scan comprising 128 echo trains (c). The ringing is visibly reduced in both cases and the geometric shape is almost perfectly restored. A gradient echo image obtained from the reference scan with identical echo time to the density weighted acquisition is depicted in (d) for comparison.

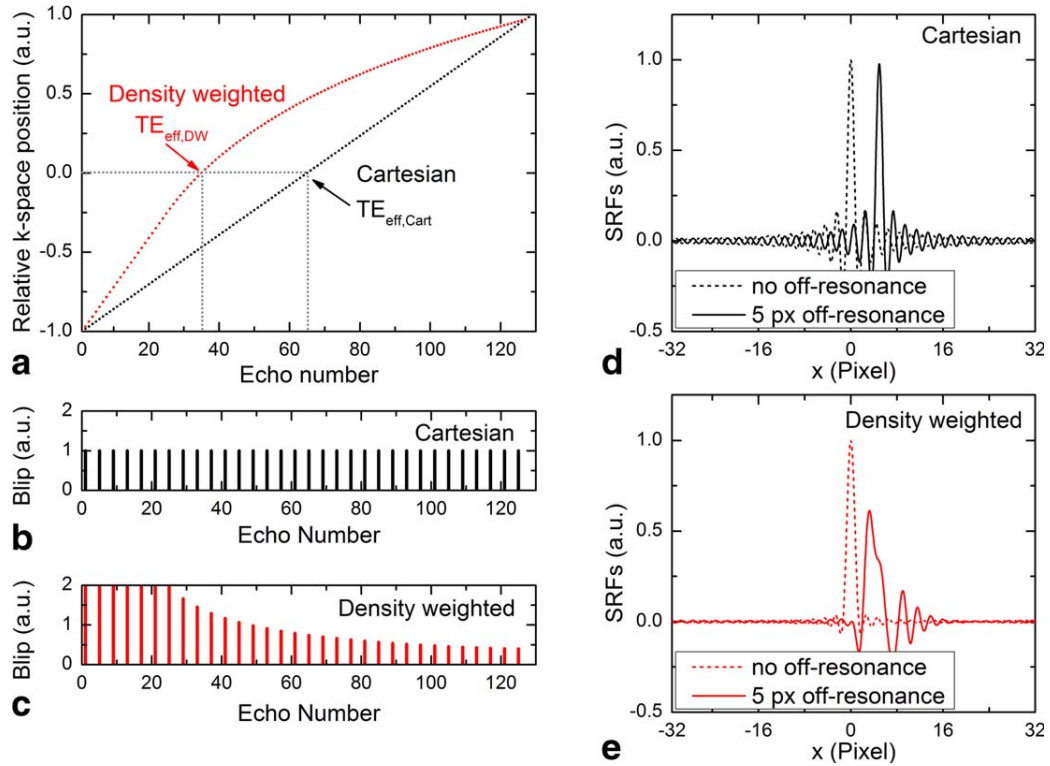


FIG. 2. **a**: Relationship between echo number and k-space position in Cartesian and density weighted acquisition. **b,c**: Corresponding phase blips, which generate the trajectory in Cartesian and density weighted acquisition (only every forth blip is shown for clarity). **d,e**: Illustration of the effect of inhomogeneity on a single voxel. In Cartesian EPI acquisition (**d**), the SRF of a single voxel is basically shifted in the phase encoding direction. In density weighted EPI (**e**), the SRF is also shifted. Additionally, due to the non-linearity between acquisition time and k-space position, the SRF is distorted and exhibits severe ringing.

In-vivo images of two different slices of the brain acquired using k-space DW are shown in Figure 4. The uncorrected images (**a**) exhibit strong geometric distortion and clearly visible ringing artifacts in the frontal

lobe adjacent to the frontal sinuses. The geometric distortions and the ringing artifacts are clearly reduced by multi-frequency interpolation using either the PREFICS method (**b**) or the multi-echo reference field map scan

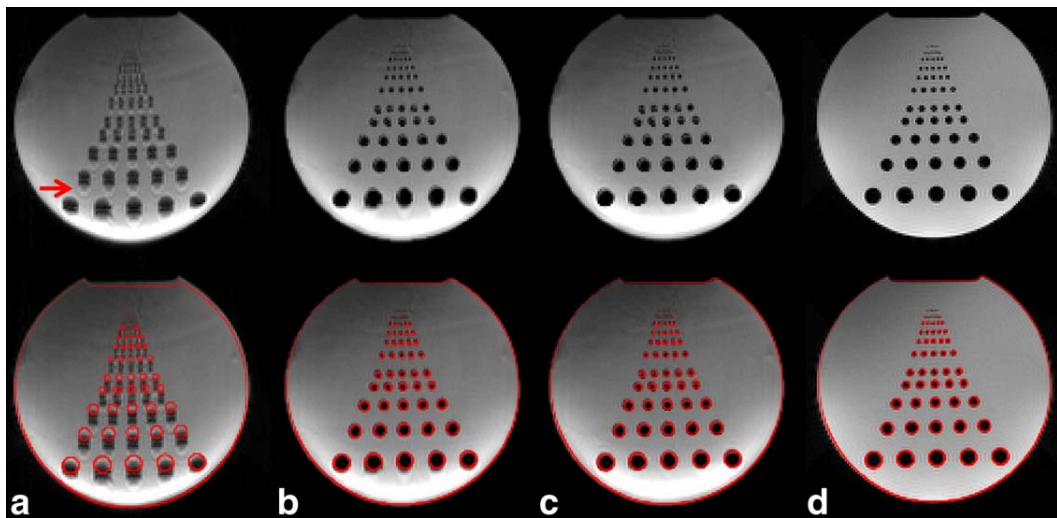
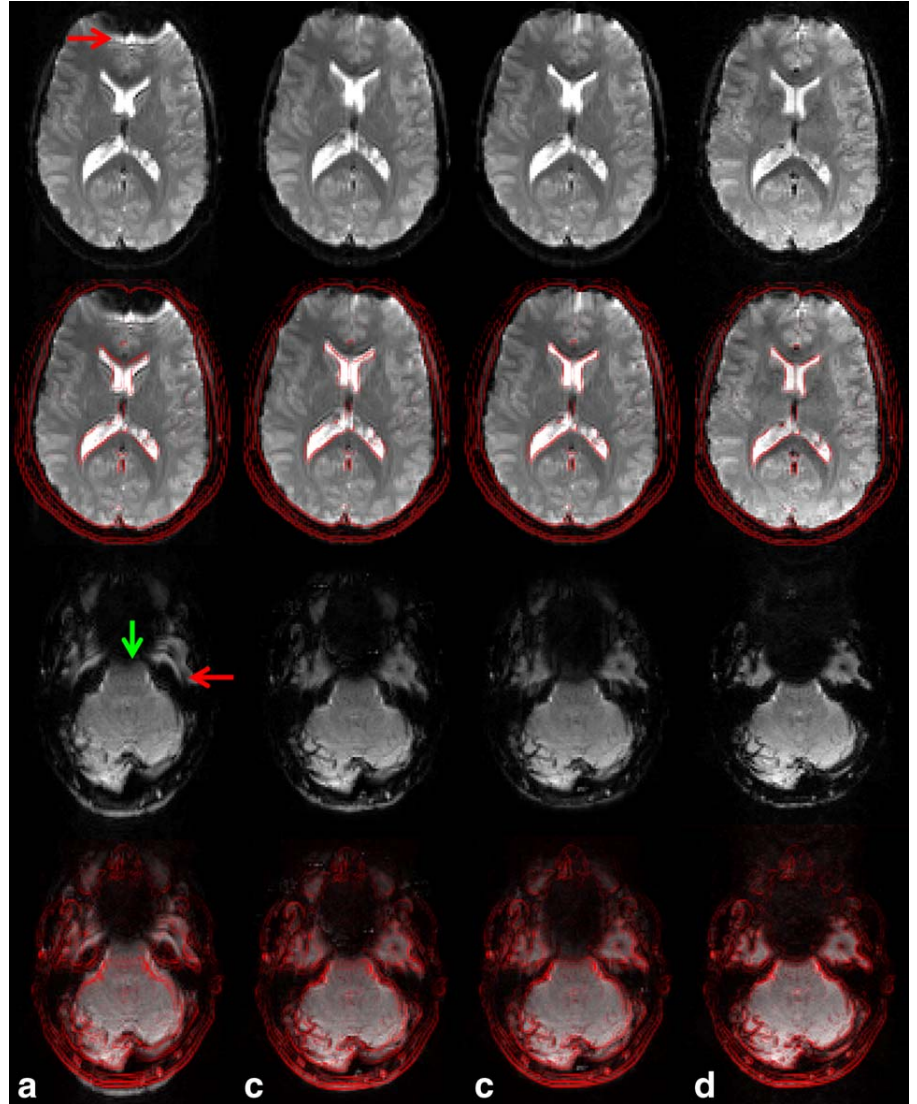


FIG. 3. **a**: Phantom image of an uncorrected density weighted acquisition. The described ringing artifact is clearly visible adjacent to the holes. **b**: Image after correction with the proposed PREFICS method. **c**: Image after correction using a multi-echo reference field map acquisition (5). **d**: Gradient echo reference image acquired with identical echo time. Bottom row: The respective images overlaid with the contours of the gradient echo reference image. The phase encoding direction is anterior-posterior.

FIG. 4. **a:** In-vivo images of uncorrected density weighted acquisitions. The described ringing artifacts are clearly visible in the frontal lobe (red arrow) adjacent to the frontal sinuses. The caudal slice exhibits distortions of the temporal lobe (green arrow) adjacent to the petrous bone. **b:** Images after correction with the proposed PREFICS method. **c:** Images after correction using a multi-echo reference field map acquisition (5). **d:** Gradient echo reference images acquired with identical echo time. Second and forth rows: The images overlaid with the shape of the respective gradient echo reference image. The phase encoding direction is anterior-posterior.



(c). The reconstructed geometric shape of the brain corresponds well with the gradient echo images (d), as illustrated in the images overlaid with the contours of the gradient echo acquisition (second and forth row).

DISCUSSION AND CONCLUSION

The PREFICS method produces a field map in undistorted coordinates using only two phase-labeled EPI scans. The multi-frequency corrections performed with this field map show almost no deviations from the corrections performed using a substantially more time-consuming multi-echo reference scan.

The PREFICS field maps can be obtained very fast using only two EPI echo trains. In contrast, for the number of phase encoding steps used in this study, a multi-echo reference scan as proposed by Schmithorst et al. (5) consists of 128 echo trains. Thus, the acquisition time is reduced by a factor of 64 (4 s vs. 4 min 16 s) when using PREFICS in this case. In general, the measurement time of the field map scan is reduced by a factor of $N/2$, with

N being the total number of echoes. To reduce the measurement time of the multi-echo reference scan, it would also be possible to use a reference scan comprising fewer echoes per echo train. However, even when using only two echoes per acquisition this method would still be considerably slower than the phase-labeled EPI scan due to multiple radiofrequency pulses which have to be applied. In addition, this scan would require complicated unwrapping of the phase, which is not necessary when using a phase-labeled EPI scan (4,7).

A common problem of all methods using a separate reference scan arises from subject motion or magnetic field drift between the separately acquired reference scan and the actual EPI acquisition (e.g., an fMRI study), which may result in nonoptimal corrections. The reduction in scan time when using PREFICS can be invested in additional reference scans during the actual acquisition to account for such effects. To minimize respiration-induced phase drifts during the phase-labeled reference EPI scans (14), the in-vivo acquisitions were performed under breath-hold condition.

Like other conjugate phase methods, PREFICS corrects for geometric distortions by a voxel-wise reversal of the corresponding linear phase in k-space. However, no additional intensity correction of diluted or compressed areas was performed. A correction, as described by Jezzard and Balaban (1), utilizing the derivative of the field map in a separate processing step could potentially be performed in scenarios where an intensity correction is desirable.

As proposed by Xiang and Ye (4), a Nyquist ghost correction phase map can be constructed using only one additional phase-labeled acquisition, which could also be applied to k-space density weighted acquisitions.

The proposed method is not constrained to k-space density weighted imaging but can in principle be adapted to other non-Cartesian acquisitions such as spiral scans (8), PROPELLER-EPI (9) and also Cartesian scans.

In summary, the PREFICS method proposes to acquire a phase-labeled reference EPI scan and subsequently transform the obtained distorted displacement map into undistorted space utilizing bilinear interpolation. This field map can then be used to correct for both geometric distortions and ringing artifacts which are unique to non-Cartesian acquisitions and occur because of the non-linearity between acquisition time and k-space position. PREFICS is faster than all gradient echo based field map sequences due to the absence of additional radiofrequency pulses and thus provides an alternative for field map acquisition if imaging time is crucial.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Andreas J. Bartsch for radiological evaluation of the reconstructions and helpful comments.

REFERENCES

1. Jezzard P, Balaban RS. Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations. *Magn Reson Med* 1995;34: 65–73.
2. Reber PJ, Wong EC, Buxton RB, Frank LR. Correction of off resonance-related distortion in echo-planar imaging using EPI-based field maps. *Magn Reson Med* 1998;39:328–330.
3. Man LC, Pauly JM, Macovski A. Multifrequency interpolation for fast off-resonance correction. *Magn Reson Med* 1997;37:785–792.
4. Xiang Q-S, Ye FQ. Correction for geometric distortion and N/2 ghosting in EPI by phase labeling for additional coordinate encoding (PLACE). *Magn Reson Med* 2007;57:731–741.
5. Schmithorst VJ, Dardzinski BJ, Holland SK. Simultaneous correction of ghost and geometric distortion artifacts in EPI using a multiecho reference scan. *IEEE Trans Med Imaging* 2001;20:535–539.
6. Macovski A. Volumetric NMR imaging with time-varying gradients. *Magn Reson Med* 1985;2:29–40.
7. Weisskoff R, Davis T. Correcting gross distortion on echo planar images. In *Proceedings of the 11th Annual Meeting of ISMRM*, 1992. Abstract 4515.
8. Yudelovich E, Stark H. Spiral sampling in magnetic resonance imaging—the effect of inhomogeneities. *IEEE Trans Med Imaging* 1987;6: 337–345.
9. Krämer M, Jochimsen TH, Reichenbach JR. Functional magnetic resonance imaging using PROPELLER-EPI. *Magn Reson Med* 2012;68: 140–151.
10. Zeller M, Müller A, Gutberlet M, Stäb D, Hahn D, Köstler H. Density weighted echo planar imaging for optimized SNR and shortened effective echo time. In *Proceedings of the ESMRMB 29th Annual Meeting*, Lisbon, Portugal, 2012. p. 510.
11. Zeller M, Gutberlet M, Stäb D, Ritter CO, Beer M, Hahn D, Köstler H. Density weighted turbo spin echo imaging. *J Magn Reson Imaging* 2013. doi: 10.1002/jmri.23872.
12. Greiser A, Von Kienlin M. Efficient k-space sampling by density-weighted phase-encoding. *Magn Reson Med* 2003;50:1266–1275.
13. Geier OM, Hahn D, Köstler H. Parallel acquisition for effective density weighted imaging: PLANED imaging. *Magn Reson Mater Phys Biol Med* 2007;20:19–25.
14. Pfeuffer J, Moortele P Van De, Ugurbil K, Hu X, Glover GH. Correction of physiologically induced global off-resonance effects in dynamic echo-planar and spiral functional imaging. 2002;47:344–353.

5. Einfluss der Atmung auf die Artefakt-Korrektur

Erstpublikation in:

Magnetic Resonance in Medicine (2013). doi:10.1002/mrm.24938

Respiration Impacts Phase Difference-Based Field Maps in Echo Planar Imaging

Mario Zeller,^{1*} Philip Kraus,¹ Alexander Müller,¹ Thorsten A. Bley,¹ and Herbert Köstler^{1,2}

Purpose: To investigate the influence of respiration on field maps for geometric distortion correction derived from two rapidly acquired consecutive echo planar images.

Methods: Displacement maps of the brains of seven healthy volunteers were acquired under breath hold and free breathing for a 64×64 pixel image matrix using phase labeling for additional coordinate encoding (PLACE). The maps were transformed into undistorted gradient echo space and analyzed with regard to standard deviation and absolute deviation from an accurate reference field map derived from a multiecho reference scan.

Results: Standard deviations between PLACE field maps and absolute difference from the reference field map are a factor of about 3 higher under free breathing than under breath hold. The mean deviation decreases from 3 pixels in the slice closest to the lung to 1 pixel in the most superior slice under free breathing and from 1 to <0.5 pixels under breath hold.

Conclusion: Maps obtained under free breathing can significantly impact the field map and thus corrupt the geometric distortion correction. The effect can be greatly reduced by acquiring the field map data under breath hold. Data acquired under free breathing can be improved with retrospective phase correction or by averaging several field maps. **Magn Reson Med** 000:000–000, 2013. © 2013 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: echo planar imaging; geometric distortion; field map; phase labeling; respiration effects

INTRODUCTION

Patient respiration during the acquisition of MR images can have a negative impact on image quality (1–8), affecting both the magnitude and phase of the image. The effect is mainly induced by a change in magnetic susceptibility caused by lung, diaphragm, and chest motion during breathing (4,9,10). This can be especially problematic for dynamic imaging, such as functional MRI (fMRI), where the desired effects can be in the same order of magnitude

as the undesired effects caused by respiration. As the effect increases with higher field strengths (6), it becomes more significant in modern clinical systems at 3T or 7T.

fMRI typically uses echo planar imaging (EPI), a technique that is especially prone to inhomogeneities of the main magnetic field B_0 . These inhomogeneities are caused, for example, by local susceptibility changes at air–tissue and bone–tissue boundaries and lead to different local phase evolutions, which generate geometric distortions in the image (11). Phase labeling for additional coordinate encoding (PLACE) (12) allows correction of these distortions equally well as conventional field mapping approaches (13), and the data required for correction can be recorded very quickly. In PLACE, two echo planar images are acquired, with the second image being shifted by one phase-encoding line in k-space. According to the Fourier shift theorem, this leads to a linear phase ramp in image space. By taking into account this phase ramp and subtracting the image phases of two consecutively acquired images, a displacement map is obtained. The map displays the pixel-wise phase evolutions and can be used as a reference to revert the geometric distortions (eg, by pixel shifting).

Since the PLACE method relies on the phase difference between two images acquired consecutively in time, it is expected to be prone to phase variations caused by respiration. To the best of our knowledge, the effect of respiration on PLACE has not yet been investigated (12,14–18).

The purpose of this study was to investigate the influence of respiration on the creation of field maps using the PLACE method. Field maps of seven healthy volunteers were acquired under inspiration breath hold, expiration breath hold, and free breathing. In addition, a multiecho reference scan (19) was performed to obtain an accurate field map in undistorted gradient echo coordinates for comparison. Because the PLACE maps are present in the distorted EPI domain, they were transformed into the undistorted gradient echo domain using the phase-labeled reference EPI for frequency-segmented inhomogeneity corrections (PREFICS) method (20). The maps were then analyzed with regard to standard deviation and absolute difference to the reference field map. Correction results are presented, and suggestions for a more precise field map acquisition are given.

METHODS

The study was approved by our institution's ethics committee, and written informed consent was obtained prior to each in vivo measurement. Imaging was performed on a 3T MR scanner (Magnetom Trio; Siemens Healthcare Sector, Erlangen, Germany) equipped with a 12-channel

¹University of Würzburg, University Clinic, Department of Radiology, Würzburg, Germany.

²Comprehensive Heart Failure Center, University of Würzburg, Würzburg, Germany.

Grant sponsor: German Research Foundation; Grant number: DFG KO 2938/3-1.

*Correspondence to: Mario Zeller, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universität Würzburg, Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Würzburg, Germany. E-mail: zeller@roentgen.uni-wuerzburg.de

Received 29 May 2013; revised 6 August 2013; accepted 8 August 2013.

DOI 10.1002/mrm.24938

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

© 2013 Wiley Periodicals, Inc.

head coil. Axial images (phase-encoding direction: anterior–posterior) of seven healthy volunteers were acquired using the following parameters: echo time ($TE_{\text{eff}} = 30$ ms; repetition time ($TR = 2.2$ s; 64×64 matrix; 30 slices; slice thickness = 3.0 mm; echo spacing = 0.54 ms; readout bandwidth = 2,298 Hz/pixel; and flip angles $\alpha = 15^\circ$, 30° , and 90° . Image reconstruction was performed using MATLAB (MathWorks, Natick, MA).

For each flip angle, linear Cartesian echo planar images of the subjects' heads were acquired. For each image, three non-phase-encoded navigator echoes were acquired directly after the excitation pulse to allow for Nyquist ghost correction as described by Heid (21). A multiecho reference scan comprising 64 echo trains (lasting an acquisition time of 141 s) was acquired under free breathing using a modified EPI scheme as described by Schmithorst et al (19). A field map in undistorted coordinates acting as a reference, as well as gradient echo images, were then derived from that scan (19). In addition, phase-labeled images were acquired with the subject being asked to hold the breath in inspiration, expiration, and to breathe freely, respectively. For each of these conditions, 10 phase-labeled images were acquired corresponding to a 22-s acquisition time for each time series. The phase-labeled scans were performed as described by Xiang and Ye (12): in the time series, the k-space of every other image was shifted by one phase blip by adjusting the prephasing gradient moment, leading to a phase ramp in image space.

To ensure a global steady state, the first acquisition of each time series was omitted. The images of the remaining data for the different coil elements (containing four full PLACE pairs) were adaptively combined into one complex image as described in Walsh et al (22) and Griswold et al (23). Subsequently, the phases of two consecutively acquired images (I_1 with no offset in k-space and I_2 with an offset of one phase blip Δk) were subtracted while taking into account the phase ramp introduced in every other image, yielding four displacement maps Δy for each time series:

$$\Delta y = N/2\pi \cdot \text{Arg}(I_1 \cdot I_2^* \cdot \exp(-i \cdot 2\pi \cdot (n - N/2)/N))$$

here, Arg gives the phase angle and I_2^* is the complex conjugate of the image I_2 .

As described in Zeller et al (20), the obtained displacement maps were processed using the PREFICS method (ie, applied to themselves using bilinear interpolation to derive field maps in undistorted coordinates).

Using the field maps obtained from the multiecho reference scan and the phase-labeled image scans under inspiration, expiration breath hold and free breathing, respectively, geometric correction of echo planar images could be performed using a multifrequency interpolation conjugate phase method, i.e., demodulating the phase at different off-resonance frequencies in the reconstructed k-space as described by (24).

To compare our results with existing correction strategies, data acquired under free breathing were additionally processed in two different ways. First, four consecutively calculated field maps were combined into one average field map, which corresponds to averaging

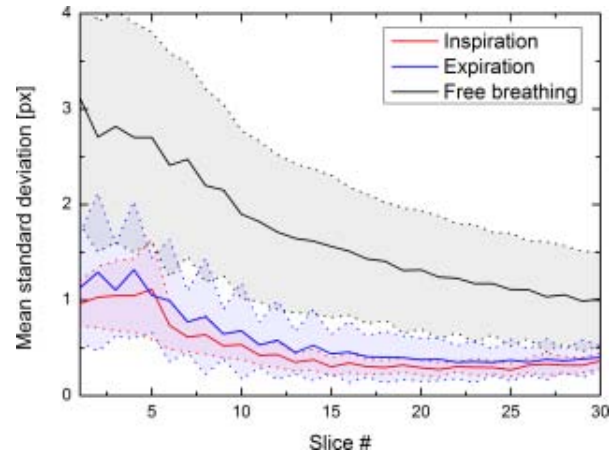


FIG. 1. Mean standard deviation of the PREFICS field maps for all seven subjects for each slice for all respiratory states. The transparent areas indicate the intersubject standard deviation. Slice #1 is the most inferior slice. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

over different physiological states (15). Second, the EPI k-space data were corrected using the dynamic off-resonance in k-space (DORK) method (6) prior to field map calculation. In the DORK method, a linear and a constant phase term are determined from two non-phase-encoded k-space lines, which must be acquired in addition to the respective imaging data. Correcting the k-space using these terms allows a reduction of global phase shifts induced by respiration or external sources (6,25). In this study, the two even navigator echoes already acquired for the ghost correction scan were used to obtain those terms as described by Pfeuffer et al (26).

RESULTS

Standard deviations of the four PREFICS field maps obtained for each breathing condition and each subject were calculated in dependence of the relative distance from the lung in a region of interest comprising the brain. Figure 1 shows the mean of the standard deviation for all subjects in dependence of the slice number for inspiration breath hold, expiration breath hold, and free breathing. For all three breathing conditions, the mean of the standard deviation is highest for the inferior slices and decreases toward slices more distant from the lung. The mean standard deviation of the field maps acquired under free breathing is a factor of about three higher than the mean standard deviation of the field maps acquired under breath hold for all slices. The intersubject standard deviation shows the same trend: It is the highest for free breathing and the lowest for inspiration breath hold.

The mean absolute difference of all field maps derived using the PREFICS method (20) from the respective reference field map derived using the multiecho reference scan (19) shows a behavior similar to that of the mean standard deviation in Figure 1: For field maps acquired under breath hold, the mean absolute difference from the reference field map decreases from about 1 pixel in the most caudal slices to less than a half pixel for more

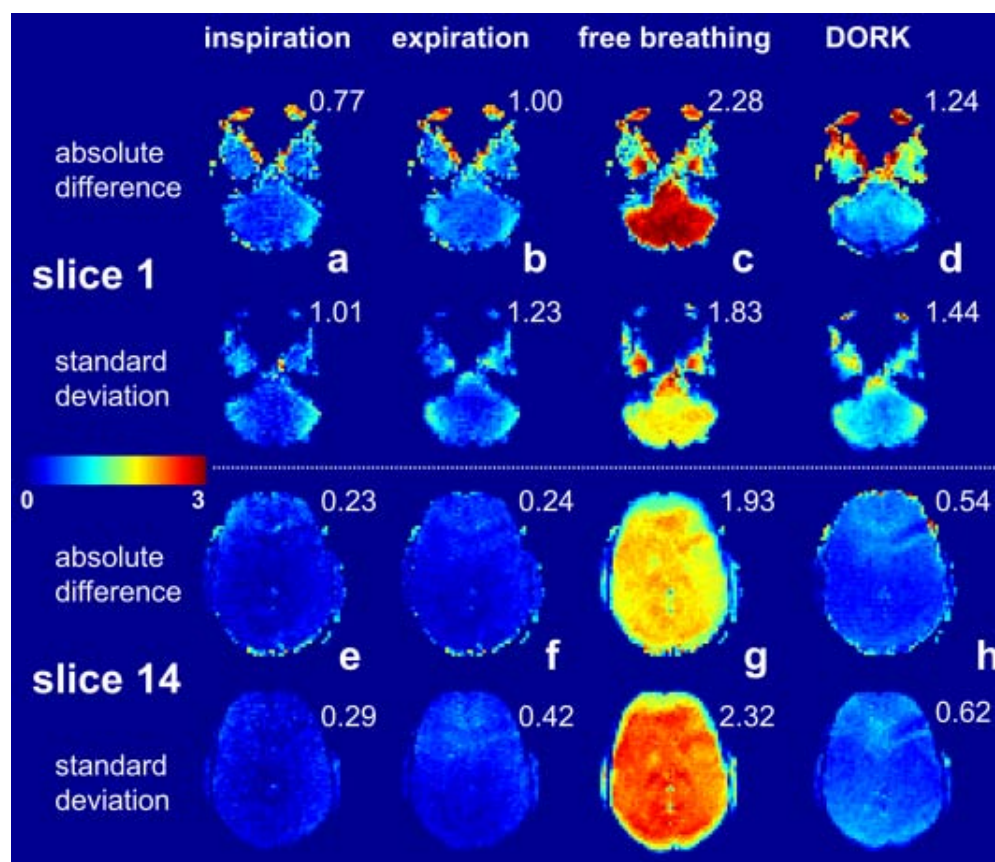


FIG. 2. Maps of absolute difference from the reference and standard deviation in pixel units between four consecutively acquired PREFICS field maps in an inferior and a superior slice of one representative subject for field maps acquired in (a,e) inspiration breath hold, (b,f) expiration breath hold, (c,g) free breathing, and (d,h) free breathing after DORK correction. The values in the figure represent the mean values throughout the respective slice (Fig. 1). [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

superior slices. The mean difference is considerably higher for field maps acquired under free breathing and decreases from about 3 pixels in the most inferior slice to about 1 pixel in the most superior slice. The mean standard deviation and mean absolute difference did not vary significantly between maps acquired with different flip angles, indicating that signal-to-noise ratio is not a limiting factor for the parameters used.

Figure 2 shows maps of voxel-wise standard deviation and mean absolute difference to the multiecho reference field map for an inferior and a superior slice of one representative volunteer for inspiration breath hold, expiration breath hold and free breathing with and without DORK correction. For both slices, standard deviation as well as absolute difference are comparable for inspiration and expiration breath hold. For free breathing the values are significantly larger and partly show a different spatial distribution. The overall accuracy of the field maps acquired under free breathing could be significantly enhanced by removing the zero and first order phase terms detected with the DORK method from the time series data prior to field map creation. However, standard deviation and absolute difference of the field maps acquired under breath hold are still smaller throughout all slices.

Figure 3 shows field maps and respective image reconstructions for the slices chosen for Figure 2. The multiecho reference field map (Fig. 3f and 3m) is the smoothest, as it is obtained by a fit through 64 time points for each voxel and therefore acts as a reference. The values of the breath hold field map (Fig. 3e and 3l) are very similar to that map and thus the image reconstructions are comparable. The free breathing field maps (Fig. 3b and 3i) show local deviations in the inferior slice and a global shift of values in the superior slice. This leads to an incorrect distortion correction in the inferior slice and to a global pixel shift in the superior slice, both of which are undesired effects, especially in dynamic imaging such as fMRI. The results can be improved by averaging over several field maps acquired under free breathing (Fig. 3c and 3j) and by applying the DORK method prior to field map calculation (Fig. 3d and 3k).

DISCUSSION AND CONCLUSION

This study demonstrates that respiration clearly affects the field map calculation of data acquired using the PLACE technique. Although the effect on the phase of a

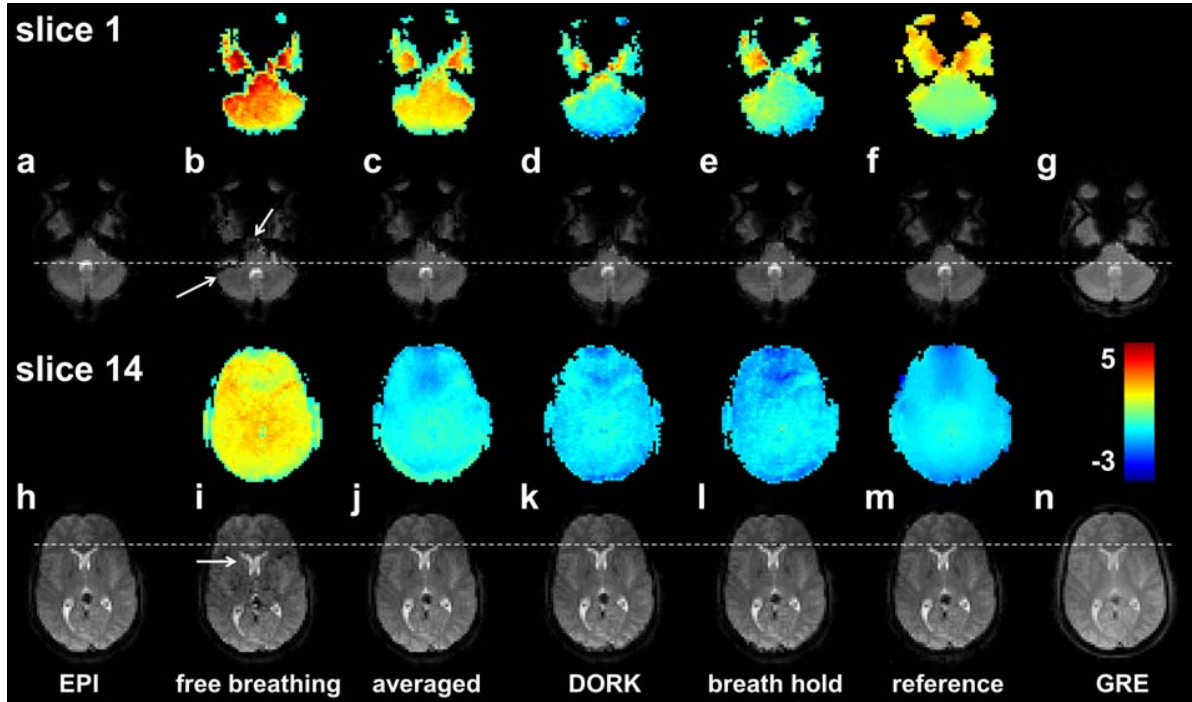


FIG. 3. Reconstructions and respective field maps in pixel units of the inferior slice (top) and superior slice (bottom) shown in Figure 2. (a,h) Uncorrected images. (b,i) Images corrected using a field map obtained under free breathing. (c,j) Images corrected using the average of four consecutively acquired field maps under free breathing. (d,k) Images corrected using the DORK method. (e,l) Images corrected using a field map obtained under breath hold (f,m). Images corrected using the reference field map. (g,n) Reference gradient echo images.

single image may be neglected in typical scenarios, it has to be taken into account when creating PLACE displacement maps. Because the PLACE method yields a displacement map from the phase difference between two consecutively acquired echo planar images, it relies on a stable phase relation between those images. Because the typical repetition time between two EPI scans ($TR = 2.2$ s in this study) is in the order of magnitude of one breathing cycle, the relationship between the phase changes evoked by respiration in the respective image is random.

Figure 1 demonstrates this effect. The mean absolute difference and intrasubject standard deviation is the highest for acquisition under free breathing and strongly decreases for breath hold acquisition both in inspiration and expiration, indicating that the observed effects are in fact caused by inhomogeneity variations induced by respiration.

The phase variation caused by susceptibility changes due to respiratory motion is especially prominent as a global phase shift in slice direction in a single echo planar image. However, the phase of a single image is also affected in phase-encoding and read direction (7,8). Therefore, different spatial deviation patterns from the reference field map emerge when subtracting the phases of two images acquired in different respiratory states for the field map creation.

Even with similar mean values, field maps acquired under free breathing can differ significantly from each other due to different spatial distribution of the field

map values. Thus, geometric correction with field maps acquired under free breathing can often cause significant image shifts and distortions, rendering the correction process futile. Although the examples presented in this study had a relatively short echo train and a limited amount of geometric distortion, the off-resonances can be higher for longer echo trains, as are the errors induced by incorrect phase registration. The effect is especially problematic in non-Cartesian EPI, such as k-space density weighting (20), where off-resonance correction is often mandatory, thus an accurate field map is of particular importance to avoid additional artifacts.

The described effects can also occur in breath hold acquisitions. As can be concluded from the data in Figure 1, however, the effects are at least a factor of about 3 smaller than under free breathing.

The similarity of the breath hold field maps obtained from the inspiratory and expiratory state, respectively, indicates that the respiratory state in which the PLACE scan is performed is of little importance. The only requirement for the validity of the field map is that both PLACE scans are performed in the same state. The slightly higher values and standard deviations in Figure 1 for expiration in comparison with inspiration can be explained by the fact that it was more difficult to hold the breath for 22 s in expiration, as reported by some volunteers after examination.

The mean difference and standard deviation decreases significantly with increasing distance from the lung for all three modalities. This is in accordance with other

publications, which found a decreasing phase sensitivity with increasing distance from the lung (7,8). This decreasing dependence is also visible for the field maps acquired under breath hold condition. It can thus be concluded that small chest motion still took place during the 22-s breath hold period. In addition, other physiological effects such as blood and CSF pulsation can also influence the image phase and may thus also have an effect (7).

The field map derived from the multiecho reference scan can be considered as accurate because it is obtained by a voxel-wise fit of 64 echo time points. Because all echoes of one k-space line are acquired within one echo train (with a duration of $64 \cdot 0.54 \text{ ms} = 34.6 \text{ ms}$), the respiratory-induced phase variation is negligible. Phase variations between k-space lines within one image should thus be constant throughout the different echo images and would manifest themselves similarly to ghosting artifacts induced by motion without affecting the voxel-wise fits.

As can be concluded from this study, the most time-saving way to reduce field map inaccuracies is to ask the subject to hold the breath during the short PLACE scan, which took $2 \cdot 2.2 \text{ s} = 4.4 \text{ s}$ for two EPI repetitions. In case the patient is unable to hold the breath for this short period or PLACE maps are acquired continuously as part of the imaging experiment (18), it is also possible to average several maps acquired under free breathing. This leads to an improvement compared with the use of only one field map (Fig. 3c,j); however, the acquisition time is prolonged or the temporal resolution is reduced depending on the number of averages. The DORK correction method (6,26) poses an alternative if additional navigator echoes can be acquired during the scan. It can then be employed to correct for zero and first order phase variations induced by respiration. This allows improving the field map quality with the temporal resolution only slightly diminished by additionally acquired navigator echoes. The field maps obtained under free breathing showed a significantly smaller absolute difference and standard deviation with the DORK correction than the respective uncorrected field maps. However, the values were still lower when acquired under breath hold. As already reported (26), the reduction of phase fluctuations with the DORK method seems to vary. This may be because of inaccurate phase detection or due to the fact that the acquired slices were tilted to be parallel to the genu and splendorum of the corpus callosum. The DORK method assumes a uniform phase variation throughout the slice, which may not be completely fulfilled here due to coronal contributions (6,7). Another means of improving field map quality is to acquire the field map data with a physiological trigger (eg, by using a respiration belt) or by creating field maps utilizing echo planar images in similar phases of the respiratory cycle.

The imaging in this study was performed in axial orientation. The effect of respiration increases with decreasing distance from the lung (9,10). Based on previous studies on through-plane off-resonance variation (7), it can be expected that field maps acquired in sagittal or coronal slice orientation will exhibit a smaller change of

standard deviation in slice direction but a larger spatial intraslice variation. The overall quality improvements of field maps acquired under breath hold versus free breathing should also be observable in these slice orientations. However, as already reported (6), difficulties may arise when applying the DORK method, which assumes a uniform phase distribution in the slice.

In conclusion, field maps using the PLACE technique were acquired under breath hold and free breathing and compared with an accurate multiecho reference field map. It was shown that respiratory motion has a significant impact on creating those field maps, which can typically not be neglected. The accuracy of the field maps could be significantly enhanced by acquiring the necessary data under breath hold. If breathing cannot be avoided, a significant improvement can still be achieved by applying retrospective phase correction or by averaging several field maps obtained under different respiratory states.

REFERENCES

1. Noll DC, Schneider W. Theory, simulation, and compensation of physiological motion artifacts in functional MRI. In *Proceedings of the 1st International Conference on Image Processing*, Volume 3. IEEE Computer Society Press, Washington, DC, USA, 1994. pp. 40–44.
2. Noll DC, Schneider W. Respiration artifacts in functional brain imaging: sources of signal variation and compensation strategies. In *Proceedings of the 2nd Annual Meeting of ISMRM*, San Francisco, California, USA, 1994. Abstract 647.
3. Noll DC, J. O'Brien. Simulation of physiological effects in functional MRI. In *Proceedings of the 3rd Annual Meeting of ISMRM*, Nice, France, 1995. Abstract 794.
4. Hu X, Le TH, Parrish T, Erhard P. Retrospective estimation and correction of physiological fluctuation in functional MRI. *Magn Reson Med* 1995;34:201–212.
5. Wolk B, McIntyre MC, Saunders JK. k-Space detection and correction of physiological artifacts in fMRI. *Magn Reson Med* 1997;38:1029–1034.
6. Pfeuffer J, Van De Moortele P-F, Ugurbil K, Hu X, Glover GH. Correction of physiologically induced global off-resonance effects in dynamic echo-planar and spiral functional imaging. *Magn Reson Med* 2002;47:344–353.
7. Van de Moortele P-F, Pfeuffer J, Glover GH, Ugurbil K, Hu X. Respiration-induced B0 fluctuations and their spatial distribution in the human brain at 7 Tesla. *Magn Reson Med* 2002;47:888–95.
8. Bianciardi M, Evans KC, Polimeni JR, Song TY, Keil B, Triantafyllou C, Rosen BR, Boas DA, Wald LL. Effects of chest motion and respiratory pressure wave in the brain investigated using high spatial resolution fMRI at 7 Tesla. In *Proceedings of the 21st Annual Meeting of ISMRM*, Salt Lake City, Utah, USA, 2013. Abstract 3348.
9. Raj D, Paley DP, Anderson AW, Kennan RP, Gore JC. A model for susceptibility artefacts from respiration in functional echo-planar magnetic resonance imaging. *Phys Med Biol* 2000;45:3809–3820.
10. Raj D, Anderson AW, Gore JC. Respiratory effects in human functional magnetic resonance imaging due to bulk susceptibility changes. *Phys Med Biol* 2001;46:3331–3340.
11. Jezzard P, Balaban RS. Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations. *Magn Reson Med* 1995;34:65–73.
12. Xiang Q-S, Ye FQ. Correction for geometric distortion and N/2 ghosting in EPI by phase labeling for additional coordinate encoding (PLACE). *Magn Reson Med* 2007;57:731–741.
13. Arnold S, Vogler M, Hinds O, Hamm M, Pfeuffer J, Triantafyllou C. Evaluation of EPI geometric distortion correction using phase labeling for additional coordinate encoding (PLACE). In *Proceedings of the 17th Annual Meeting of ISMRM*, Honolulu, Hawaii, USA. 2009. Abstract 4633.

14. Lu H, Zou Q, Gu H, Raichle ME, Stein EA, Yang Y. Rat brains also have a default mode network. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:3979–3984.
15. Techavipoo U, Okai AF, Lackey J, Shi J, Dresner MA, Leist TP, Lai S. Toward a practical protocol for human optic nerve DTI with EPI geometric distortion correction. *J Magn Reson Imaging* 2009;30:699–707.
16. Liu H-S, Shen H, Harvey BK, Castillo P, Lu H, Yang Y, Wang Y. Post-treatment with amphetamine enhances reinnervation of the ipsilateral side cortex in stroke rats. *Neuroimage* 2011;56:280–289.
17. Lu H, Leoni R, Silva AC, Stein EA, Yang Y. High-field continuous arterial spin labeling with long labeling duration: reduced confounds from blood transit time and postlabeling delay. *Magn Reson Med* 2010;64:1557–1566.
18. Rotenberg D, Chiew M, Ranieri S, Tam F, Chopra R, Graham SJ. Real-time correction by optical tracking with integrated geometric distortion correction for reducing motion artifacts in functional MRI. *Magn Reson Med* 2013;69:734–748.
19. Schmithorst VJ, Dardzinski BJ, Holland SK. Simultaneous correction of ghost and geometric distortion artifacts in EPI using a multiecho reference scan. *IEEE Trans Med Imaging* 2001;20:535–539.
20. Zeller M, Müller A, Hahn D, Köstler H. Phase-labeled reference EPI for frequency-segmented inhomogeneity corrections (PREFICS). *Magn Reson Med* 2013. doi: 10.1002/mrm.24737
21. Heid O, inventor; Siemens AG, assignee. Method for the phase correction of nuclear magnetic resonance signals. US Patent 6,043,651. March 28, 2000.
22. Walsh DO, Gmitro AF, Marcellin MW. Adaptive reconstruction of phased array MR imagery. *Magn Reson Med* 2000;43:682–690.
23. Griswold M, Walsh D, Heidemann R, Haase A, Jakob P. The use of an adaptive reconstruction for array coil sensitivity mapping and intensity normalization. In *Proceedings of the 10th Annual Meeting of ISMRM*, Honolulu, Hawaii, USA, 2002. Abstract 2410.
24. Man LC, Pauly JM, Macovski A. Multifrequency interpolation for fast off-resonance correction. *Magn Reson Med* 1997;37:785–792.
25. Durand E, van de Moortele PF, Pachot-Clouard M, Le Bihan D. Artifact due to B(0) fluctuations in fMRI: correction using the k-space central line. *Magn Reson Med* 2001;46:198–201.
26. Pfeuffer J, Wang D, Triantafyllou C. Dynamic phase echo-planar imaging—detection and correction of dynamic off-resonance. In *Proceedings of the 19th Annual Meeting of ISMRM*, Montreal, Canada, 2011. Abstract 4577.

6. Dichtegewichtete EPI bei funktioneller MR-Bildgebung

Erstpublikation in:

PLOS ONE (2013). doi:10.1371/journal.pone.0074501

Boosting BOLD fMRI by K-Space Density Weighted Echo Planar Imaging

Mario Zeller^{1*}, Alexander Müller¹, Marcel Gutberlet², Thomas Nichols^{3,4}, Dietbert Hahn¹, Herbert Köstler^{1,5}, Andreas J. Bartsch^{4,6}

1 Department of Radiology, University Clinic, University of Würzburg, Würzburg, Germany, **2** Department of Radiology, Hannover Medical School, Hannover, Germany, **3** Department of Statistics, University of Warwick, Warwick, United Kingdom, **4** Oxford Centre for Functional MRI of the Brain, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom, **5** Comprehensive Heart Failure Center, University of Würzburg, Würzburg, Bavaria, Germany, **6** Department of Neuroradiology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

Abstract

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) has become a powerful and influential method to non-invasively study neuronal brain activity. For this purpose, the blood oxygenation level-dependent (BOLD) effect is most widely used. T_2^* weighted echo planar imaging (EPI) is BOLD sensitive and the prevailing fMRI acquisition technique. Here, we present an alternative to its standard Cartesian recordings, i.e. k-space density weighted EPI, which is expected to increase the signal-to-noise ratio in fMRI data. Based on *in vitro* and *in vivo* pilot measurements, we show that fMRI by k-space density weighted EPI is feasible and that this new acquisition technique in fact boosted spatial and temporal SNR as well as the detection of local fMRI activations. Spatial resolution, spatial response function and echo time were identical for density weighted and conventional Cartesian EPI. The signal-to-noise ratio gain of density weighting can improve activation detection and has the potential to further increase the sensitivity of fMRI investigations.

Citation: Zeller M, Müller A, Gutberlet M, Nichols T, Hahn D, et al. (2013) Boosting BOLD fMRI by K-Space Density Weighted Echo Planar Imaging. PLoS ONE 8(9): e74501. doi:10.1371/journal.pone.0074501

Editor: Essa Yacoub, University of Minnesota, United States of America

Received: April 12, 2013; **Accepted:** August 2, 2013; **Published:** September 10, 2013

Copyright: © 2013 Zeller et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by grant sponsor Deutsche Forschungsgemeinschaft (dfg.de), Grant number: DFG KO 2938/3-1. This publication was funded by the German Research Foundation (DFG) and the University of Würzburg in the funding programme Open Access Publishing. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: zeller@roentgen.uni-wuerzburg.de

Introduction

Echo planar imaging (EPI) is the first choice for blood oxygenation level-dependent (BOLD, [1]) functional magnetic resonance imaging (fMRI) because it provides a T_2^* -sensitive contrast. A whole head volume can be acquired within seconds, while a single slice of the volume is typically acquired in a single echo train after one excitation pulse (single shot EPI). As part of the (pre-)processing after acquisition of the fMRI time-series and prior to its statistical analysis, the data is often smoothed spatially to a variable degree by a Gaussian filter to improve the signal-to-noise ratio (SNR). In hypothesis-driven analyses according to the general linear model (GLM), spatial smoothing prepares the data to better meet basic assumptions of Gaussian random field theory (RFT) for statistical thresholding and inference [2,3]. Given that anatomical variability across subjects and limits of inter-subject image registration contribute to the variance of fMRI data in common template spaces, spatial smoothing also facilitates studying activations at the group level. According to the matched filter theorem, spatial smoothing improves activation detection if the size of activated clusters and the filter applied for smoothing are well matched.

The highest intrinsic SNR values can be obtained by filtering the k-space proportional to the T_2^* signal decay during the echo train (SNR matched filter, [4,5]). However, filtering using an SNR matched filter increases the asymmetry of the modulation transfer function (MTF) caused by the signal decay. As a consequence, the

spatial response function (SRF) obtained by Fourier transformation of the MTF exhibits strong side lobes, amplifying Gibbs ringing artifacts. This does not occur when a Gaussian filter is used.

One solution to simultaneously increase SNR efficiency while using a Gaussian shaped SRF is to apply acquisition weighting [6,7]. Here, a Gaussian MTF shape is approximated by sampling the central k-space more often than the periphery. In fMRI experiments, this approach would considerably increase the duration of the EPI readout and is thus not practical. In contrast, k-space density weighting [8] is a technique which allows applying an SNR matched filter while at the same time establishing a desired MTF. The raw data is filtered retrospectively with the SNR matched filter to provide optimal SNR. The resulting MTF/SRF deviations are compensated by acquiring the k-space with a non-Cartesian trajectory. The variable k-space density $\rho(k) = 1/\Delta k$ then acts as an additional parameter influencing the shape of the MTF [9]:

$$MTF(k) = S(k) \cdot f(k) \cdot \rho(k), \quad (1)$$

where $S(k)$ describes the decaying signal during the echo train and $f(k)$ is the retrospectively applied SNR matched filter. The target MTF can in principle be of any form, even be identical to the signal envelope given by the signal relaxation [4]. The effects of

the SNR matched filter ($S(k) = f(k)$) on the MTF shape can be compensated by choosing the k-space density according to:

$$\rho(k) = \frac{MTF(k)}{S(k)^2}. \quad (2)$$

In EPI the variable k-space density is realized by adjusting the phase blip gradient amplitudes proportional to $\Delta k = 1/\rho(k)$. Such non-Cartesian k-space density weighted imaging takes no longer to record than a Cartesian acquisition as the number of acquisition steps remains identical and only their position in k-space is varied.

Figure 1 shows the formation of the MTF for Cartesian and density weighted EPI. The MTF results from multiplying the signal weighting $S(k)$ with the filter $f(k)$ and the k-space density $\rho(k)$ for the Cartesian (left) and density weighted acquisition (right), respectively. In Cartesian imaging, the k-space density is constant throughout the whole acquisition (blue, top). For fMRI, the signal decays exponentially with T_2^* (green, $T_2^* = 50$ ms in this example) and is typically multiplied with a Gaussian filter (red). This results in a slightly asymmetric MTF (bottom, grey). For density weighting, this MTF shape can be reproduced by a non-uniform k-space density (blue, top). The signal (green) can be multiplied with an SNR matched filter (red) proportional to the signal decay. In the example shown, the k-space density is limited by a lower bound and thus, the filter deviates from the matched filter case in the k-space periphery. Due to the density variation, the k-space center is oversampled, while the periphery exhibits a k-space density that violates the Nyquist criterion. This violation normally results in incoherent undersampling artifacts. However, those can be avoided by reconstructing the data using parallel imaging for effective density weighted (PLANED) imaging [10], which is essentially a non-Cartesian GRAPPA/PARS algorithm. Due to the non-Cartesian distribution of the k-space density it may occur that the central echo line is shifted for linear acquisitions as used in this study which then results in a changed effective echo time TE_{eff} as compared to a Cartesian acquisition.

Density weighting has already been applied to a variety of MR sequences [4,8–10]. In this work, the technique of k-space density weighting is transferred to EPI. The implications of using the technique with EPI are discussed and the feasibility of its application is demonstrated in phantom and *in vivo* acquisitions with an MTF typically used in fMRI experiments. Finally, potential benefits of the technique are demonstrated by initial fMRI data.

Methods

Ethics Statement

The study was approved by the local ethics committee (Ethics Committee at the Faculty of Medicine of the University of Würzburg, reference no 22/11). Written informed consent was obtained from each participant prior to *in vivo* measurements.

Image Acquisition

Phantom and *in vivo* measurements were performed on a 3 Tesla scanner (Magnetom Trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) equipped with a 12-channel head coil. Cartesian and k-space density weighted EPI images were acquired using a single-shot EPI sequence (64×64 matrix, $FOV 220 \times 220$ mm², slice thickness 3.0 mm, 40 axial slices, $TE = 30$ ms, $TR = 2.2$ s, echo spacing 540 μ s) with two-fold GRAPPA acceleration ($r = 2$). A single separate low-resolution calibration data scan for later

parallel imaging reconstruction for both methods was recorded at the beginning of each experiment (acquisition time $T_{acq} = 2.2$ s).

Five healthy volunteers (4 female, 1 male, 4 right-handed, 1 left-handed, age ranging from 24 to 40, mean age 33 ± 7) took part in an fMRI experiment, consisting of a left-hand finger-tapping task. The task was performed in five on/off block cycles starting with rest. To avoid any potential bias of acquiring two different time-courses in separate experiments, Cartesian and density weighted volumes were recorded in an alternating and interleaved fashion. In total, 150 volumes were acquired in 5 min 30 s, resulting in 75 Cartesian and 75 k-space density weighted volumes. The first two volumes were omitted from the analysis to assure steady-state of global magnetization. For temporal SNR comparison (see below), one additional subject (right-handed female aged 40 years) was scanned using the same density weighted/Cartesian EPI acquisition at rest, i.e. without the experimental finger-tapping paradigm.

The density weighted sampling was chosen to yield an identical MTF as the Cartesian acquisition after filtering at $T_2^* = 50$ ms (Figure 1). Thus, SRF and spatial resolution of k-space density weighted and Cartesian EPI were identical. To avoid noise enhancement in the parallel imaging reconstruction, the maximum k-space distance was limited to an additional factor of 1.5 for the density weighted trajectory, which yielded a maximum k-space undersampling of 3 in combination with the two-fold GRAPPA acceleration in the k-space periphery. A further constraint for the trajectory was to obtain identical echo times for density weighted and Cartesian acquisitions. This alters the shape of the matched filter (see Figure 2) and thus provides not the best achievable solution for k-space density weighted images but was nevertheless introduced in order to keep density weighted and Cartesian acquisitions fully comparable.

To allow for off-resonance correction of the fMRI data, a low-resolution multi-echo reference scan was also acquired prior to the fMRI experiment [11]. The scan comprised 32 phase encoding steps without GRAPPA acceleration and thus 32 repetitions (acquisition time $T_{acq} = 70$ s) and had otherwise identical parameters as the fMRI scan.

A three-dimensional magnetization prepared rapid acquisition gradient echo (MPRAGE, 0.9 mm³ isotropic resolution, 208 slices, $TE = 2.24$ ms, $TR = 1720$ ms, $TI = 900$ ms, 9° flip angle) scan was recorded as a high-resolution anatomical image for accurate image registration across subjects to MNI152-template space.

Image Reconstruction

Image reconstruction was performed using MATLAB (The Mathworks, Natick, MA, USA). Figure 2 shows the steps involved in the reconstruction of Cartesian and density weighted data, respectively.

The density weighted k-space data was first multiplied with the SNR matched filter described earlier in the text. Subsequently a fully sampled k-space was obtained using the non-Cartesian PLANED imaging algorithm [10]. In our implementation, two evenly spaced intermediate k-space positions were calculated between two acquired k-space lines. Those positions were then brought onto a Cartesian grid together with the acquired k-space lines using convolution gridding without density compensation [12].

The Cartesian k-space data was first multiplied with a Gaussian filter (with $\sigma = 0.85$ px in image space). A fully sampled k-space was then reconstructed by standard Cartesian GRAPPA [13].

Both reconstructed data sets were then off-resonance corrected utilizing a conjugate phase multifrequency interpolation method [14]. The required field map was derived from the previously acquired multi-echo reference scan [11]. Finally, the Gaussian

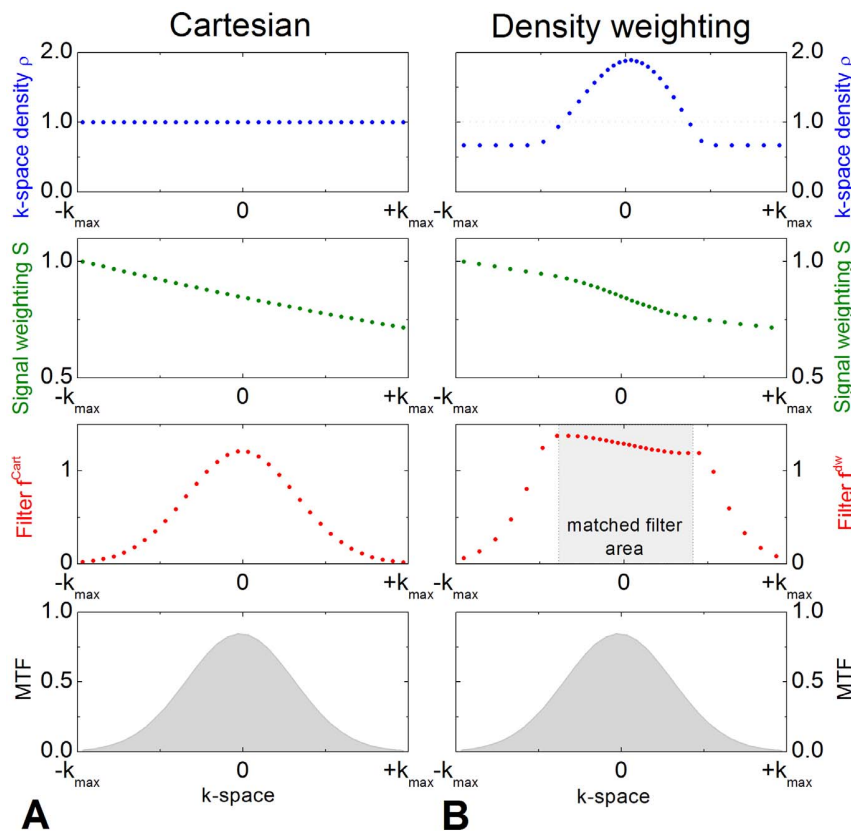


Figure 1. Cartesian (A) and density weighted acquisition (B) for a typical fMRI experiment. The MTF (bottom, grey) results from a multiplication of the k-space density $\rho(k)$ (blue, top) with the signal $S(k)$ (green) and the filter $f(k)$ (red).
doi:10.1371/journal.pone.0074501.g001

filter was also applied in read direction of the two datasets and the separate coil images were combined by taking a pixel-by-pixel coil-sensitivity weighted sum [15].

In order to improve motion correction and image registration during the fMRI analysis (described in the following section), the unfiltered time-series were also obtained for both methods by performing the steps described above without applying any filters during the reconstruction.

Data Preprocessing and Statistical Analysis

K-space density weighted and Cartesian EPI were further processed and statistically analysed using FSL 5.0 (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>) [16,17]. Unfiltered time-series were corrected for motion using mcflirt (part of FSL; [18]). The rigid-body (6 degrees of freedom) inter-volume registration matrices obtained for correction were then applied to the volumes of the filtered time-series. Subsequently, brain extraction (using BET, also part of FSL; [19]) and high-pass temporal filtering (cutoff at 70 s, slightly

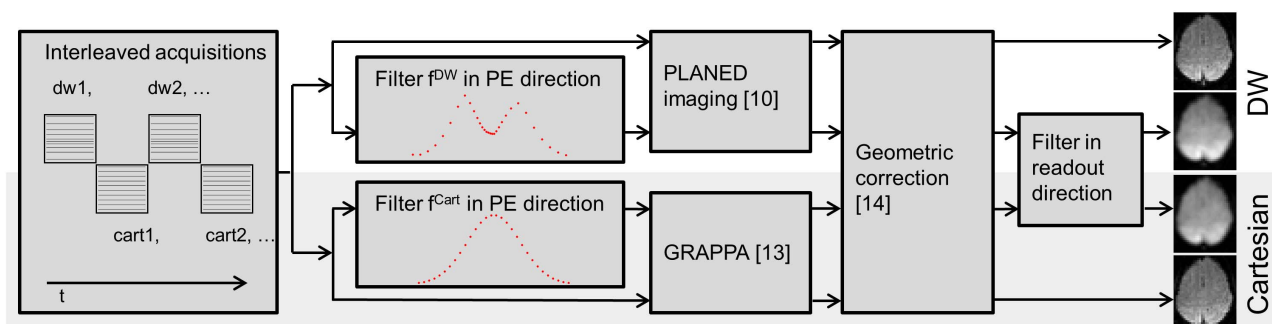


Figure 2. Flow chart of the steps involved in the reconstruction of the fMRI timeseries. The interleaved Cartesian and density weighted datasets are first splitted. Subsequently, unfiltered and filtered images are reconstructed for both acquisition methods, respectively. The filtered images are utilized for statistical processing, whereas the unfiltered images are not SNR efficient and solely created for more accurate motion correction and registration of the filtered data to the anatomical images.
doi:10.1371/journal.pone.0074501.g002

above the block design's on-off cycle time) were performed. Time-series statistical analysis was carried out according to the General Linear Model (GLM) within FEAT using FILM prewhitening (both part of FSL) with local autocorrelation correction [20]. The time-series model was set up by convolving the block design of the finger tapping (see above) with FSL's canonical hemodynamic response function (HRF) using the default gamma function and including a temporal derivative (in FSL's GLM GUI). Because the mean 3D signal differs between density weighted and Cartesian volumes, the joint model for their interleaved recording was then separated for the two types of EPI acquisitions (by extracting the volume-wise entries from the relevant design.mat files and re-entering these as explanatory variables into FEAT without re-convolution). Thereby, grand-mean 4D intensity scaling by a single multiplicative factor was performed separately for the density weighted and Cartesian EPI time-series at the first level while 3D intensity normalization to a preset constant was avoided to ensure that the analyses are valid at the second level. Upon boundary-based within-subject registration of the functional and anatomical scans [21] and subsequent non-linear registration of the structural scans to the MNI152 template using FNIRT (part of FSL; [22]), group-level analysis across the $n=5$ subjects was carried out by a Fixed-Effects (FE) model at the higher (i.e. second) level using FEAT [23]. FE error variances are the variances from the first level, and weighting is introduced into a standard weighted FE model by allowing these to be heteroscedastic. Statistical inference from FE modeling is very sensitive to detect activations at the higher level, yet the reported results are with respect to the sample of subjects studied and are not generalized to the wider population from which these are drawn. Z- (i.e. Gaussianised T-) statistic images were thresholded using clusters determined by $Z>2.3$ and a family-wise error rate (FWER)-corrected cluster significance threshold of $p\leq 0.05$ [24], both for exemplary first-level data as well as the second level FE analysis. For the latter, pre-threshold masking was performed in order to limit the number of multiple comparisons. The binary pre-threshold mask included pre- and postcentral gyrus and supplementary motor area (SMA) as derived from the Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas in MNI152 space (part of FSL; each of the three structures thresholded at 25% probability). Group-level mean FE fMRI results for k-space density weighted and Cartesian EPI were separately projected to and visualized on the MNI152 pial surface using `mri_vol2surf` and `tksurf`, both part of FreeSurfer 5.2.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>; [25,26]). The differential effect of density weighted vs. Cartesian EPI is rendered in MNI152 volume space. All sectional brain images are displayed in radiological convention, with the left side of the brain shown on the right side in the figures.

Voxel-wise Quantification of SNR and Relative BOLD Signal Change

Spatial response functions were obtained by deriving the edge spread functions of phantom acquisitions. The latter were taken from a row perpendicular to a sharp edge and in an area of constant signal intensity.

Spatial SNR was determined by a pseudo multiple replica method [27] utilizing noise scans acquired at the beginning of each examination, and simulations of spatial SNR for different T_2^* were performed for Cartesian and density weighted acquisitions as described in [9]. Spatial SNR was then empirically estimated for all voxels of native Cartesian and density weighted EPI (from the 4th and 5th volume of the time-series, corrected only for motion and geometric distortions *without* further data preprocessing) in 10 consecutive slices centered around the handknob. Similarly,

temporal SNR was estimated voxel-wise from the same 10 motion- and distortion-corrected slices by the ratio of the mean signal to the standard deviation over time. In order not to bias temporal SNR by task-related functional activation, the union of significantly activated voxels from the first-level analyses of Cartesian and density weighted EPI were excluded. This is compared to temporal SNR in the resting-state data of the additional subject where all voxels were retained.

Signal change values were also quantified on a voxel-to-voxel basis by BOLD response amplitudes, averaged of the duty cycle of the task, within a spherical region-of-interest (ROI) of 25 mm diameter centered to the right precentral handknob [28], i.e. contralateral to the finger tapping (using `fslmaths`, `fslstats` and `featquery`, all part of FSL; and MATLAB). While this ensures a priori that fMRI activation is indeed present within the ROI, it avoids any second-level bias and circularity [29] in extracting the BOLD response magnitudes. Given that the anatomically predefined handknob ROI was relatively large and therefore contained non-activated voxels (for which no effective difference between Cartesian and density weighted EPI can be expected or achieved), the lower 10th percentile of BOLD signal change values was excluded for both EPI variants and the remainder of the values was expressed relative to the mean of conventional Cartesian EPI as relative signal change (rSC). Additionally, time-courses of percentual signal change in density weighted and Cartesian EPI were extracted from the differential FE cluster, as backprojected to native EPI space and averaged across subjects (using `fslmeants` and `featquery`; part of FSL). Although this was based on unfiltered raw data prior to any preprocessing, the corresponding effect is informed by the second level and only displayed here for illustration, i.e. it should not be used as the basis for future power analyses.

Spatial SNR, temporal SNR and rSC of density weighted vs. Cartesian EPI were then compared to each other on a voxel-wise basis using Bland-Altman plots [30]. Based on these data we computed a one-sample t-test on the mean difference in density weighted vs. Cartesian data per subject. Due to the small sample size ($n=5$ subjects) we used a non-parametric permutation test which does not depend on any normality assumptions. It consists of repeatedly re-computing the t-test after randomly flipping the sign of mean difference of each subject [31]. Since there are $2^5 = 32$ ways to flip the signs on the 5 subject's differences, the smallest possible permutation p-value that can be achieved is $1/32$ ($p = 0.03125$).

Furthermore, first-order autocorrelation maps were generated and temporal AR(1) coefficients were extracted (using `fslmaths` and `fslstats`; both part of FSL). The number of resolution elements (RESELS) according to Gaussian RFT was obtained in dividing the volume by the RESEL size entry (both stored in FEAT's smoothness file), and the cubic root of the RESEL size was taken as the geometric mean of the underlying smoothness. Data and implemented methods are available upon request.

Results

Figure 3 shows images of a phantom acquired utilizing density weighted (A) and Cartesian imaging with retrospective filtering (B) as well as Cartesian imaging without any filtering (C). The unfiltered image exhibits clearly visible Gibbs ringing artifacts. Spatial response functions obtained from those phantom images by deriving the edge spread functions (indicated by red bars) are shown in (D). The SRF of the unfiltered Cartesian acquisition (green) exhibits extensive side lobes. Those are eliminated in the density weighted (red) and Cartesian filtered SRFs (blue) which are

nearly identical and correspond well with the theoretically expected SRF (dashed gray line). The FWHM is broadened by a factor of 2 compared to the unfiltered SRF, which corresponds well to the FWHM of the Gaussian filter with $\sigma = 0.85$ px in image space. Here, the spatial SNR advantage of density weighted vs. Cartesian EPI amounted to 13% which corresponds very well to the theoretical prediction of 14% [4,9].

Figure 4 shows selected slices from the *in vivo* measurement of a representative healthy volunteer. Density weighted (A) and Cartesian filtered acquisitions (B) were reconstructed as described in Figure 2. Density weighted (C) and Cartesian EPI reconstructions (D) without filtering for later motion correction and image registration are also shown to demonstrate the comparable geometric shape of both acquisition methods. Both were corrected for geometric distortions based on a multi-echo reference scan (cf. Figure 2). Geometric distortions in the phase-encoding direction (here: anterior-to-posterior) arise from local magnetic field inhomogeneities caused by magnetic susceptibility gradients in neighboring tissues, especially at the skull base.

Bland-Altman plots of voxel-wise spatial and temporal SNR as well as relative BOLD signal change (rSC) values of density weighted and Cartesian acquisitions are shown in Figure 5 for all subjects. The plotted mean difference values were consistently above zero for all data shown: Mean gain in spatial SNR amounted to 12.4% (standard error 6.6%, $t = 15.68$), mean gain in temporal SNR amounted to 5.5% (standard error 9.6%, $t = 2.46$) and mean gain in relative signal change (rSC) amounted to 8.6% (standard error 8.8%, $t = 2.63$). Each of these gains in spatial SNR, temporal SNR and rSC was statistically significant ($p = 0.03125$), i.e. density weighting enhanced average spatial and temporal SNR as well as fMRI signal change over conventional Cartesian EPI. The gain in temporal SNR of the resting-state dataset acquired from the additional subject amounted to 10.6%, i.e. almost twice as high as in the task fMRI data. First-order autocorrelations of the time-series were very similar for Cartesian and density weighted acquisitions and are not presented separately here. At the second level, density weighted and Cartesian data were of similar

smoothness (4.0 vs. 4.1 mm FWHM) and number of RESELS (3637 vs. 3451 RESELS in MNI152 standard space).

Figure 6 shows five consecutive slices of the statistical activation maps, thresholded using clusters determined by an initial cluster forming threshold of $Z > 2.3$ and a final FWER-corrected cluster significance threshold of $p \leq 0.05$, from the first level GLM analysis of the same representative subject shown in Figure 4 performing the left-hand finger tapping experiment using density weighted and Cartesian EPI recordings. Figure 7 displays the mean FE activations, again thresholded using clusters determined by $Z > 2.3$ and a FWER-corrected cluster significance threshold of $p \leq 0.05$, as detected by density weighted and Cartesian EPI acquisitions at the second level in our sample of $n = 5$ subjects. Both of these figures demonstrate the feasibility of fMRI by k-space density weighted EPI and that its results closely match those obtained by conventional Cartesian EPI acquisitions. At the first level, density weighting detected more extensive sensorimotor and SMA activations than Cartesian EPI (Fig. 6). At the second level, higher activation levels became apparent around the postcentral gyrus, i.e. the primary sensory cortex, contralateral to the tapping fingers at the level of the handknob and in the SMA (Fig. 7). Peak activations were located around the handknob area contralateral to the tapping hand in both instances (MNI152 coordinates $x = 40$, $y = -22$ and $z = 54$ mm for density weighting and $z = 50$ mm for Cartesian EPI) and higher for the density weighted compared to the Cartesian acquisitions (max. FWER-corrected $-\log_{10}(p) = 33.9$ vs. 23.5 for the clusters at these very coordinates), with density weighting detecting 106 more activated voxels with a total volume of 848 mm³ in MNI152 space. Table 1 lists four corresponding local FE activation maxima from density weighted and Cartesian EPI acquisitions for the group of $n = 5$ subjects performing the left-hand finger tapping task. Statistical t -values at these local maxima were consistently higher for density weighted as compared to Cartesian EPI while being no more than two voxel coordinates apart.

Figure 8A shows the differential effect of higher activations detected by density weighted as compared to Cartesian EPI according to the FE analysis across all $n = 5$ subjects examined.

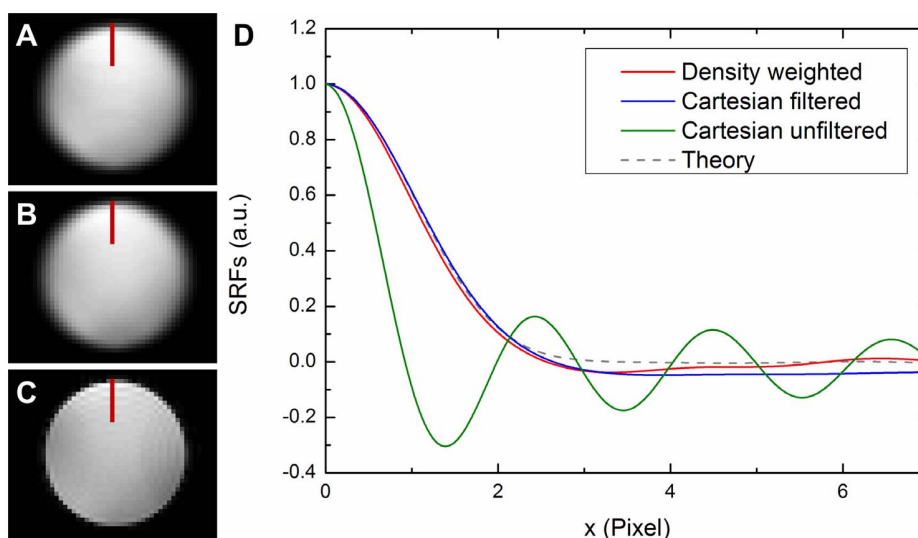


Figure 3. Phantom images and corresponding spatial response functions. Images were reconstructed from k-space density weighted (A), Cartesian (B) and unfiltered Cartesian acquisition (C). Spatial response functions (D) were obtained from the edge spread functions indicated by the red bars.

doi:10.1371/journal.pone.0074501.g003

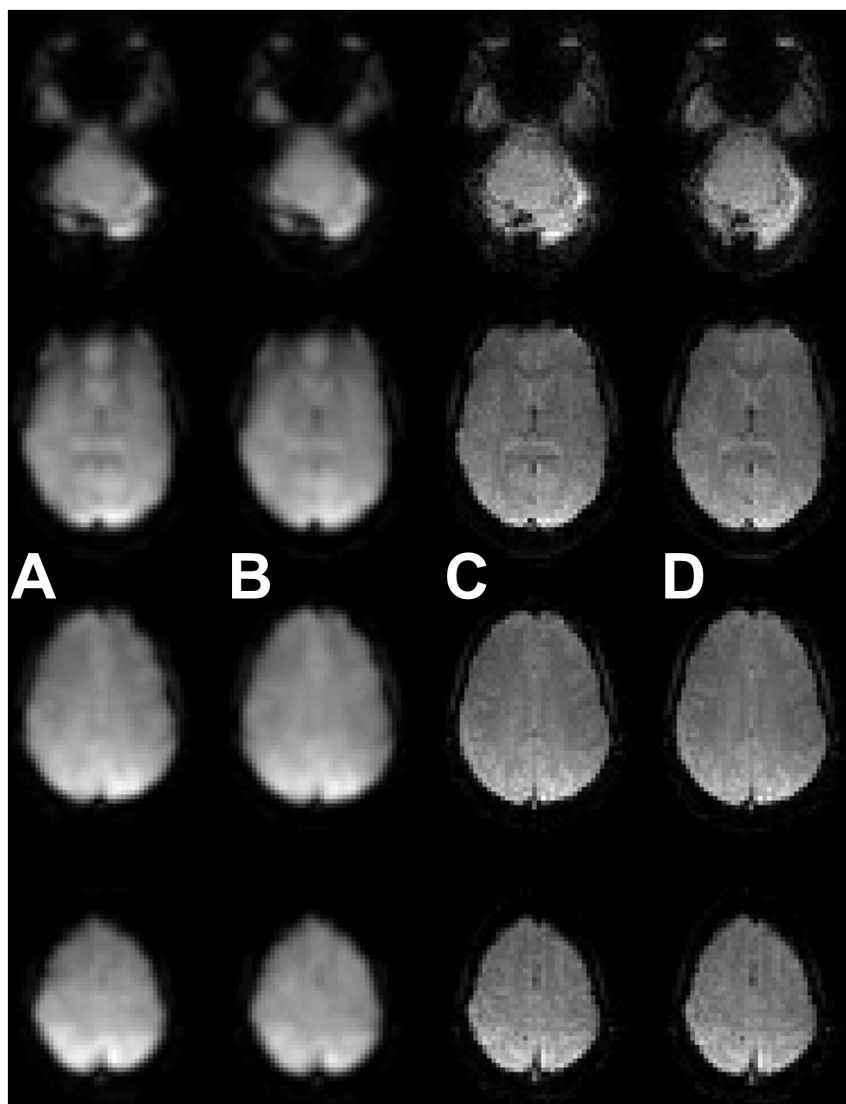


Figure 4. Representative slices of the brain of a healthy volunteer. Images are shown for k-space density weighted (A), Cartesian filtered (B), unfiltered density weighted (C) and unfiltered Cartesian reconstructions (D). Cartesian and density weighted images correspond well in geometry and contrast.

doi:10.1371/journal.pone.0074501.g004

Here, significantly higher activations were revealed in a cluster of 117 voxels comprising 936 mm^3 in standard space, centered to the right postcentral gyrus at the level of the handknob (MNI152 coordinates $x=42$, $y=-32$, $z=56 \text{ mm}$, FWER-corrected $-\log_{10}(p)=0.018$, $Z\text{-max}=3.76$). Figure 8B depicts the associated time-courses of density weighted and Cartesian acquisitions, averaged over this cluster in the unfiltered raw EPI data of the $n=5$ subjects. This illustrates the increased percentual BOLD signal changes of density weighted compared to Cartesian EPI that were detected during each of the five blocks of the finger tapping task. Conversely, no areas of significantly increased fMRI activation during conventional Cartesian as opposed to density weighted EPI were found.

Discussion and Conclusion

Density weighting was successfully implemented for EPI and evaluated in phantom and fMRI experiments. Even with the

constraints set for the density weighted k-space trajectory (i.e. a limitation of the additional k-space undersampling factor to 1.5 and identical echo time as the Cartesian acquisition) a considerable spatial and temporal SNR improvement over conventional Cartesian imaging can be realized while maintaining identical spatial resolution. Data from a simple finger tapping experiment suggest that density weighting may actually enhance the detection of fMRI activations.

Voxel-wise Quantification of SNR and Relative BOLD Signal Change

As demonstrated in phantom acquisitions, the SRFs and thus the spatial resolution are identical for density weighted and Cartesian acquisition with retrospective Gaussian filtering. The SNR advantage of 13% measured in a homogeneous phantom *in vitro* and the SNR advantage of 12.4% measured *in-vivo* (cf. Figure 6) correspond well with the theoretical prediction of 14%

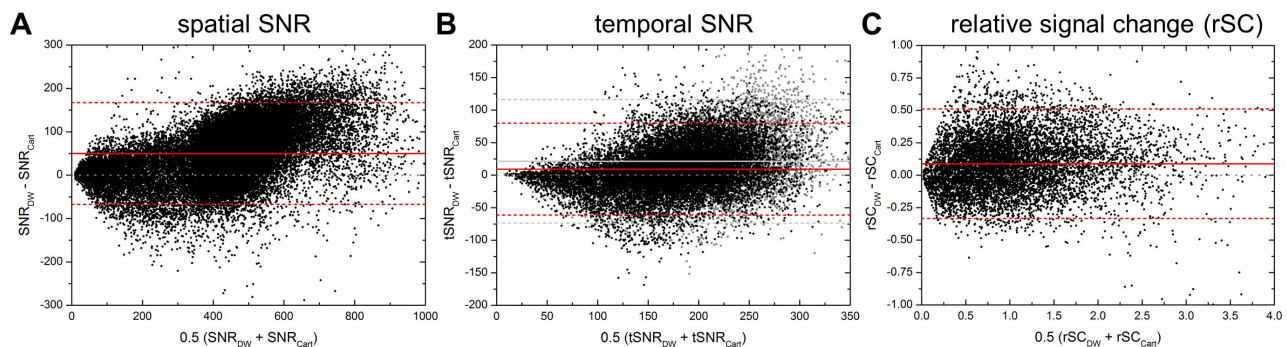


Figure 5. Bland-Altman difference plots of quantitative parameter gains. Gains are plotted on a voxel-to-voxel basis for spatial SNR, temporal SNR and relative signal change (rSC; scaled to the mean Cartesian value) for density weighted (DW) over Cartesian (Cart) EPI in $n=5$ subjects. Red solid lines represent the mean difference across voxels and subjects, red dashed lines $\pm 1.96 \times$ the standard deviation (SD; 95% limits of agreement for each comparison). The dotted gray line represents identity (no difference). Average increases in spatial SNR (12.4%, $t=15.68$), temporal SNR (5.5%, $t=2.46$) and rSC (8.6%, $t=2.63$) were consistent and statistically significant ($p<0.03125$; based on mean within-subject differences). Gray data points and corresponding gray lines in the tSNR plot represent values of one additional subject measured at rest for comparison. doi:10.1371/journal.pone.0074501.g005

[4,9]. Deviations from the theoretical value may arise from imperfect voxel-to-voxel correspondence between Cartesian and density weighted reconstructions, noise enhancement by parallel imaging [27] or inhomogeneity-induced k-space shifts [32]. Slight off-center shifts of the k-space maximum can result from residual B_0 inhomogeneities and were observed in some subjects [32]. Due to the different shape of the filters applied to Cartesian and density weighted data (cf. Figure 2), the Cartesian or the density weighted data may be more sensitive to inhomogeneity-induced shifts depending on the shift direction, respectively. This will potentially result in a decreased or increased SNR gain of density weighted over Cartesian EPI.

For turbo spin echo sequences it has been shown that the actual SNR gain of density weighting vs. Cartesian imaging depends on the tissue relaxation parameters [9]. It increases if the relaxation time is shorter than assumed for the calculation of the density weighted k-space sampling and decreases if the relaxation time is longer. However, with the sequence parameters used in this study, the influence of tissue T_2^* deviations from 50 ms assumed for the calculation will be very small. For example, the expected SNR gain is still 13.8% for $T_2^*=500$ ms (vs. 14.0% for $T_2^*=50$ ms). This minimal variation can be explained by the relatively small signal decay between the first and the last echo in the echo train (by 28.5% for $T_2^*=50$ ms). Thus, the signal shape has only a modest impact on the calculation of the density weighted k-space

sampling. The SNR advantage increases significantly only for very short T_2^* (<15 ms) with the parameters used in this study. However, as in turbo spin echo imaging the SNR variation can be significant for differently chosen sequence parameters (for instance longer echo trains or if the confound of fixed echo time is omitted). Also, it is known that BOLD signal amplitude varies for intra- and extravascular contributions [33–35] depending on the echo time TE. Even though the echo time was kept identical for Cartesian and density weighted acquisition, the different k-space sampling patterns possibly still influence the amplitude of the BOLD response to a small amount depending on the size of the structure of interest.

The gain in temporal SNR was lower than the gain in spatial SNR (cf. Figure 5). This corresponds to earlier observations and may be assigned, on the one hand, to the influence of physiological noise [36,37]. As shown by Triantafyllou et al. [37], the gain in temporal SNR can be increased by adjusting the acquisition parameters. For density weighted acquisitions, this will be subject of further investigations. On the other hand, the gain in temporal SNR amounted to 10.6% in the resting-state measurement of the additional subject and was thus closer to the spatial SNR value than the temporal SNR values obtained by excluding the areas of activation in our finger-tapping task fMRI (5.5%). Here, it has to be taken into account that fMRI data recorded at rest do not just contain physiological noise but also significant fluctuations of

Table 1. Corresponding local activation maxima from second level fixed-effects (FE) analyses of the mean activation evoked by left-hand finger tapping as detected by density weighted and Cartesian EPI in $n=5$ subjects.

Density weighted				Cartesian				Anatomical Label*
t-stats	x	y	z	t-stats	x	y	z	
30.4	40	-22	54	27.9	40	-22	50	R Post-/Precentral G.
27.1	42	-20	64	25.6	42	-20	66	R Pre-/Postcentral G.
23.2	32	-12	68	22.4	32	-10	70	R Precentral G.
20.1	-2	-2	52	17.9	-2	-2	54	SMA

R ... right, SMA ... supplementary motor area, G. ... gyrus.

x, y, z ... MNI152 coordinates [mm].

t-stats ... statistical t-values.

*based on the Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas (part of FSL).

doi:10.1371/journal.pone.0074501.t001

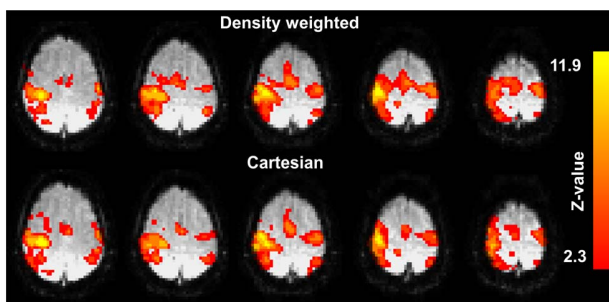


Figure 6. First-level fMRI results. Five consecutive slices of the statistical activation images thresholded using clusters (determined by $Z > 2.3$ and a FWER-corrected $p \leq 0.05$) of the subject presented in Fig. 4 for the density weighted and the Cartesian acquisition. doi:10.1371/journal.pone.0074501.g006

neuronal activity, i.e. of the so-called resting-state networks (RSNs) [38,39] such as the default-mode network (DMN) which has been shown to be deactivated by attention-demanding tasks [40]. RSN activations can be expected to increase temporal SNR in baseline scans while RSN deactivations may decrease temporal SNR in fMRI data with task-related activations excluded. This would correspond to our observations.

Within the predefined ROI centered to the right precentral handknob, an average gain in fMRI response magnitudes of 8.6% was achieved for all voxels above the lower 10th percentile of BOLD signal change values from the density weighted and Cartesian EPI data. This value can be considered a conservative estimate of what is attainable by k-space density weighted EPI for BOLD fMRI. Mean activation of local maxima (cf. Table 1) was enhanced by up to 12% which matches the theoretical prediction more closely but does not yet cover the area where the strongest enhancement over conventional EPI was observed (Fig. 8A/B).

The relationship between the detectability of fMRI activations and temporal SNR is highly non-linear [41], and increases in spatial SNR themselves improve temporal SNR less than proportionally [37]. The presence of correlated, non-stationary noise of RSNs and other physiological sources implies that temporal SNR does not simply increase with the square root of the number of time-points recorded. Considering that the number of time-points necessary to detect BOLD signal changes of a given effect strength non-linearly decreases the higher the temporal SNR [41], k-space density weighted EPI may be useful to shorten the

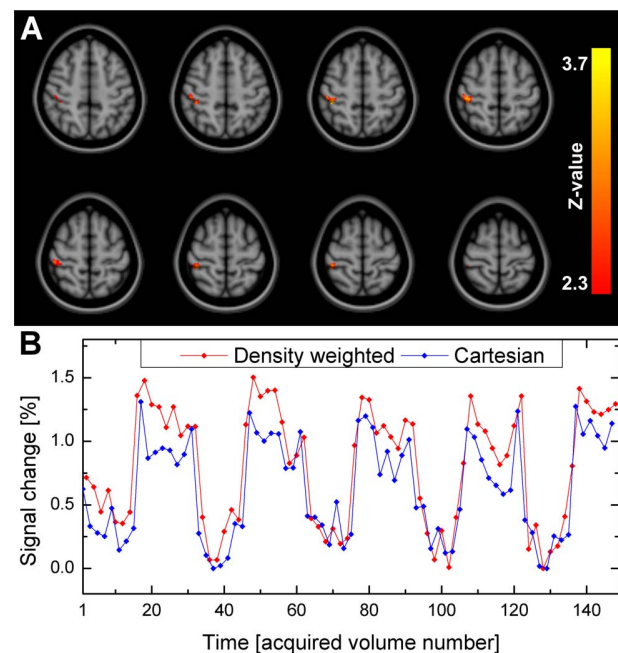


Figure 8. Second-level fixed-effects (FE) fMRI results - Differential contrast. (A) Revealing a cluster of significantly increased activation detected by k-space density weighted compared to conventional Cartesian EPI for left-hand finger tapping in $n = 5$ subjects (thresholded using clusters determined by $Z > 2.3$ at a FWER-corrected $p \leq 0.05$ and displayed in MNI152 standard space). In the opposite, no areas of increased activation detected by Cartesian over density weighted EPI were found. (B) Time-courses within this cluster (extracted from raw data prior to further processing and averaged across $n = 5$ subjects) reveal increased percentual BOLD signal changes of density weighted compared to Cartesian EPI for each of the five blocks of the finger-tapping task. doi:10.1371/journal.pone.0074501.g008

scan time required for fMRI experiments. This would be particularly beneficial for clinical applications where patient performance and compliance are often limited [42] but clearly needs to be supported by separate experimental data. Furthermore, density weighting may be expedient for fMRI at higher image resolutions. Higher spatial resolutions reduce physiological-to-thermal noise ratios [37] where smoothing improves temporal SNR without augmenting physiological noise [43].

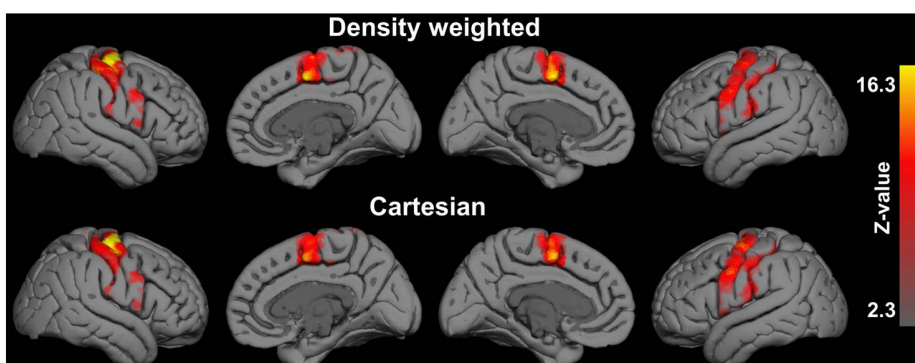


Figure 7. Second-level fixed-effects (FE) fMRI results - Mean activation. Evoked by left-hand finger tapping in $n = 5$ subjects as detected by density weighted (top) and Cartesian (bottom) EPI acquisitions (all thresholded using clusters determined by $Z > 2.3$ at a FWER-corrected $p \leq 0.05$ and projected to the pial surface of the MNI152 template). doi:10.1371/journal.pone.0074501.g007

At this point, it must be emphasized that the theoretically predicted and *in vitro* confirmed SNR gain of density weighted EPI did not uniformly translate into improved detection of global fMRI activations *in vivo*. Obviously, not all areas that activated on average in conventional Cartesian recordings (cf. Fig. 7) revealed an enhanced activation level upon k-space density weighting. Instead, significantly increased activation of density weighted EPI was detected in a limited cluster of the postcentral gyrus located behind the top four local mean activation maxima (cf. Fig. 8, Table 1). This may be due to a variety of reasons. First of all, spatial and temporal SNR are likely to vary across space, for example due to inhomogeneity-induced k-space shifts [32], physiological noise [36] or noise enhancement by parallel imaging [27]. Second, it will be hard and require much larger samples to demonstrate an advantage of density weighting in areas of high activations which exhibit a strong BOLD response *per se*. Notably, the cluster we detected in favor of density weighted acquisitions does not project on the precentral motor handknob of highest mean activation (Fig. 7) but the postcentral cortex which gets also, yet less activated by primary sensory stimulation during contralateral finger tapping (Fig. 8). In this context, it has to be stressed that no areas of significantly increased activation were detected by conventional Cartesian compared with density weighted EPI.

These issues require further study, larger samples and mixed-effects analyses to be substantiated and generalized to the population level. However, our data demonstrate the general feasibility of fMRI by k-space density weighted EPI and indicate, as a proof of principle, its potential benefits of boosting SNR and the sensitivity of activation detection.

Implementation

In the presence of B_0 inhomogeneities Cartesian EPI acquisitions typically exhibit geometric distortions caused by a phase accrual during the echo train [44]. Distortions arising in density weighted EPI acquisitions additionally involve changes in the shape of the SRF [45]. These artifacts are caused by the non-linear dependence of the k-space position on the sampling time introduced by the non-Cartesian k-space sampling.

These distortions can be corrected utilizing conjugate phase based methods. In this work, a multi-frequency interpolation method [14] based on a multi-echo reference scan [11] was used for correction of Cartesian and density weighted reconstructions. However, the inhomogeneity effects were rather small for Cartesian and density weighted reconstructions because of the short echo train used in this work.

In fMRI, the echo time TE_{eff} of the EPI acquisition influences the activations that are detectable [36,46,47]. As already demonstrated, density weighting has revealed higher activation levels even at shorter echo times than the Cartesian reference acquisition [48]. In that study, the spatial resolution was identical but the shape of the SRF of the density weighted and Cartesian acquisitions was not the same. In the work presented here, both SRF and echo time were - in addition to spatial resolution - kept identical for density weighted and Cartesian acquisition. Thereby, possible effects of different SRFs or echo times on the results were excluded as confounds while at the same time a set of relatively realistic acquisition parameters for single-subject and group-fMRI studies is provided.

Setting the density weighted k-space sampling under the constraint to yield an identical echo time as the Cartesian acquisition allows for a fair comparison between the two methods. However, the constraint results in a reduced SNR advantage (14.0%) compared to the unconstrained case (17.6%). This deviation from the ideal SNR matched filter and thus the

reduction in maximally achievable SNR advantage will be considerably higher for longer echo trains.

It could be advantageous to leave the echo time unconstrained for high resolution imaging or imaging of tissue compartments with short T_2^* or large susceptibility gradients (such as the inferior frontal lobe adjacent to the frontal paranasal sinuses) in order to allow for shorter echo times and thus higher achievable SNR as well as reduced intra-voxel dephasing. Another possible application is fMRI at higher field strengths with shorter T_2^* and high spatial image resolutions (see above). Future studies will have to evaluate whether the increased SNR of k-space density weighted EPI is able to compensate for decreasing T_2^* contrast in fMRI with shorter than usual TEs.

GRAPPA reconstruction calibrations for both Cartesian and k-space density weighted acquisitions were performed utilizing a separately acquired low-resolution EPI scan. As demonstrated earlier [9], the calibration for density weighting can also be performed using the oversampled k-space part in an auto-calibrating manner. In contrast to Cartesian parallel imaging, a separate calibration scan would be redundant. Additionally, a recalibration could be performed anytime throughout the whole acquisition to account for intervening effects such as subject motion.

In the implementation presented here, geometric distortion correction was performed on the data already filtered in phase encoding direction and motion correction parameters were derived from unfiltered reference images and applied on the filtered data. This was mainly due to the different software involved in reconstruction (MATLAB) and statistical analysis (FSL). In typical fMRI pre-processing scenarios, the filtering is performed as a final preprocessing step and we acknowledge that the order of our image reconstruction and preprocessing steps can be further optimized. For example, an iterative approach would be conceivable to also account for movement-by-susceptibility interactions while correcting for geometric distortions and motion [49].

Other Work

Recently, an implementation similar to density weighting which uses read-out gradients with modulated amplitudes to vary the k-space density has been presented [50]. That implementation is very demanding in terms of the scanner hardware requiring an additional magnetic field monitoring with field probes and subsequent k-space trajectory correction in the post processing. In contrast, the implementation presented here achieves the k-space density variation by simply adjusting the phase blip gradient moments. The implementation into existing sequence codes is very easy and uncritical to the scanner hardware. Thus, no additional field monitoring and correction is necessary, making it straightforward to implement density weighting at other scanner sites. However, an additional SNR gain is expected when density weighting can be applied into two k-space directions simultaneously.

Density weighting does not preclude but can be combined with other acceleration techniques. As demonstrated in this work, density weighting can, for example, be used along with parallel imaging techniques to accelerate the imaging process. As density weighting only changes the phase blip gradient moments, a combination with techniques which improve temporal resolution, such as simultaneous echo refocusing [51], blipped CAIPIRINHA [52] or multiplexed imaging [53] as a combination of both is also possible. Notably, density weighting imposes no restrictions on the MTF shape but can also be used to improve the SNR without altering the original SRF. This principle has already been employed to the SR-FLASH sequence [4] and could also be an

option for spin echo EPI and applications like diffusion weighted imaging to improve SNR without compromising spatial resolution.

Conclusions

K-space density weighting has been applied successfully to echo planar imaging (EPI) and demonstrated higher signal-to-noise ratio (SNR) than Cartesian imaging in phantom and *in vivo* experiments. Even at identical SRF and echo time, it provided significant spatial and temporal SNR advantages over Cartesian acquisitions. In a finger-tapping task of five subjects, a significant boost of local fMRI activations was detected. At identical echo times, k-space density weighting may therefore provide an attractive alternative to standard Cartesian fMRI acquisitions.

References

- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87: 9868–9872.
- Worsley KJ, Friston KJ (1995) Analysis of fMRI time-series revisited—again. *Neuroimage* 2: 173–181. doi:10.1006/nimg.1995.1023.
- Worsley KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin P (1992) A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 12: 900–918. doi:10.1038/jcbfm.1992.127.
- Gutberlet M, Geier O, Stäb D, Ritter C, Beer M, et al. (2010) SNR-optimized myocardial perfusion imaging using parallel acquisition for effective density-weighted saturation recovery imaging. *Magn Reson Imaging* 28: 341–350. doi:10.1016/j.mri.2009.11.007.
- Zeller M, Müller A, Gutberlet M, Stäb D, Hahn D, et al. (2012) Density weighted echo planar imaging for optimized SNR and shortened effective echo time. *Proceedings of the ESMRMB 29th Annual Meeting*, p. 510.
- Mareci T, Brooker HR (1984) High-resolution magnetic resonance spectra from a sensitive region defined with pulsed field gradients. *J Magn Reson* 57: 157–163. doi:10.1016/0022-2364(84)90249-X.
- Parker DL, Gullberg GT, Frederick PR (1987) Gibbs artifact removal in magnetic resonance imaging. *Medical Physics* 14: 640–645. doi:10.1118/1.596032.
- Greiser A, Von Kienlin M (2003) Efficient k-space sampling by density-weighted phase-encoding. *Magn Reson Med* 50: 1266–1275. doi:10.1002/mrm.10647.
- Zeller M, Gutberlet M, Stäb D, Ritter CO, Beer M, et al. (2013) Density Weighted Turbo Spin Echo Imaging. *J Magn Reson Imaging* 37: 965–973. doi:10.1002/jmri.23872.
- Geier OM, Hahn D, Köstler H (2007) Parallel acquisition for effective density weighted imaging: PLANED imaging. *Magn Reson Mater Phys Biol Med* 20: 19–25. doi:10.1007/s10334-006-0065-8.
- Schmithorst VJ, Dardzinski BJ, Holland SK (2001) Simultaneous correction of ghost and geometric distortion artifacts in EPI using a multiecho reference scan. *IEEE Trans Med Imaging* 20: 535–539. doi:10.1118/1.596032.
- Jackson JI, Meyer CH, Nishimura DG, Macovski A (1991) Selection of a convolution function for Fourier inversion using gridding. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 10: 473–478. doi:10.1109/42.97598.
- Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, et al. (2002) Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med* 47: 1202–1210. doi:10.1002/mrm.10171.
- Man LC, Pauly JM, Macovski A (1997) Multifrequency interpolation for fast off-resonance correction. *Magn Reson Med* 37: 785–792. doi:10.1002/mrm.1910370523.
- Roemer PB, Edelstein WA, Hayes CE, Souza SP, Mueller OM (1990) The NMR phased array. *Magn Reson Med* 16: 192–225. doi:10.1002/mrm.1910160203.
- Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, et al. (2004) Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23 Suppl 1: S208–S219.
- Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, et al. (2009) Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage* 45: S173–86. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.10.055.
- Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S (2002) Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* 17: 825–841. doi:10.1006/nimg.2002.1132.
- Smith SM (2002) Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping* 17: 143–155. doi:10.1002/hbm.10062.
- Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM (2001) Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of fMRI data. *Neuroimage* 14: 1370–1386. doi:10.1006/nimg.2001.0931.
- Greve DN, Fischl B (2009) Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *Neuroimage* 48: 63–72. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.06.060.
- Andersson JLR, Jenkinson M, Smith S (2007) Non-linear registration aka Spatial normalisation FMRIB Technical Report TR07J2A2.

Acknowledgments

We wish to express our gratitude to Doug Greve for supplying the FreeSurfer reconstruction of the MNI152 template and his helpful support.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: MZ AM MG HK AB. Performed the experiments: MZ AM. Analyzed the data: MZ AM MG TN DH HK AB. Contributed reagents/materials/analysis tools: MZ AM MG TN DH HK AB. Wrote the paper: MZ AB TN HK MG.

- Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM (2003) General multilevel linear modeling for group analysis in FMRI. *Neuroimage* 20: 1052–1063. doi:10.1016/S1053-8119(03)00435-X.
- Worsley KJ (2001) Statistical analysis of activation images. In: Jezzard P, Matthews PM, Smith SM, editors. *Functional MRI: An introduction to methods*. Oxford University Press.
- Dale AM, Fischl B, Sereno MI (1999) Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 9: 179–194. doi:10.1006/nimg.1998.0395.
- Fischl B, Sereno MI, Dale AM (1999) Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage* 9: 195–207. doi:10.1006/nimg.1998.0396.
- Robson PM, Grant AK, Madhuranthakam AJ, Lattanzi R, Sodickson DK, et al. (2008) Comprehensive quantification of signal-to-noise ratio and g-factor for image-based and k-space-based parallel imaging reconstructions. *Magn Reson Med* 60: 895–907. doi:10.1002/mrm.21728.
- Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, et al. (1997) Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain* 120 (Pt 1): 141–157.
- Kriegeskorte N, Lindquist MA, Nichols TE, Poldrack RA, Vul E (2010) Everything you never wanted to know about circular analysis, but were afraid to ask. *J Cereb Blood Flow Metab* 30: 1551–1557. doi:10.1038/jcbfm.2010.86.
- Bland JM, Altman DG (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1: 307–310. doi:10.1016/S0140-6736(86)90837-8.
- Nichols T, Holmes A (2002) Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp* 15: 1–25. doi:10.1002/hbm.1058.
- Deichmann R, Josephs O, Hutton C, Corfield DR, Turner R (2002) Compensation of susceptibility-induced BOLD sensitivity losses in echo-planar fMRI imaging. *Neuroimage* 15: 120–135. doi:10.1006/nimg.2001.0985.
- Duong TQ, Yacoub E, Adriany G, Hu X, Ugurbil K, et al. (2003) Microvascular BOLD contribution at 4 and 7 T in the human brain: gradient-echo and spin-echo fMRI with suppression of blood effects. *Magn Reson Med* 49: 1019–1027. doi:10.1002/mrm.10472.
- Fujita N (2001) Extravascular contribution of blood oxygenation level-dependent signal changes: a numerical analysis based on a vascular network model. *Magn Reson Med* 46: 723–734. doi:10.1002/mrm.1251.
- Uludağ K, Müller-Bierl B, Ugurbil K (2009) An integrative model for neuronal activity-induced signal changes for gradient and spin echo functional imaging. *Neuroimage* 48: 150–165. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.051.
- Krüger G, Glover G (2001) Physiological noise in oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 637: 631–637. doi:10.1002/mrm.1240.
- Triantafyllou C, Hoge RD, Krueger G, Wiggins CJ, Potthast A, et al. (2005) Comparison of physiological noise at 1.5 T, 3 T and 7 T and optimization of fMRI acquisition parameters. *Neuroimage* 26: 243–250. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.01.007.
- Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM (2005) Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360: 1001–1013. doi:10.1098/rstb.2005.1634.
- Damoiseaux JS, Rombouts SAR, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, et al. (2006) Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 13848–13853. doi:10.1073/pnas.0601417103.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, et al. (2001) A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 676–682. doi:10.1073/pnas.98.2.676.
- Murphy K, Bodurka J, Bandettini PA (2007) How long to scan? The relationship between fMRI temporal signal to noise ratio and necessary scan duration. *Neuroimage* 34: 565–574. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.032.
- Bartsch AJ, Homola G, Biller A, Solymosi L, Bendszus M (2006) Diagnostic functional MRI: illustrated clinical applications and decision-making. *J Magn Reson Imaging* 23: 921–932. doi:10.1002/jmri.20579.

43. Triantafyllou C, Hoge RD, Wald LL (2006) Effect of spatial smoothing on physiological noise in high-resolution fMRI. *Neuroimage* 32: 551–557. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.04.182.
44. Jezzard P, Balaban RS (1995) Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations. *Magn Reson Med* 34: 65–73. doi:10.1002/mrm.1910340111.
45. Zeller M, Müller A, Hahn D, Köstler H (2013) Phase-labeled reference EPI for frequency-segmented inhomogeneity corrections (PREFICS). *Magn Reson Med*. doi:10.1002/mrm.24737.
46. Clare S, Francis S, Morris PG, Bowtell R (2001) Single-shot T2(*) measurement to establish optimum echo time for fMRI: studies of the visual, motor, and auditory cortices at 3.0 T. *Magn Reson Med* 45: 930–933. doi:10.1002/mrm.1124.
47. Wu G, Li S-J (2005) Theoretical noise model for oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 53: 1046–1054. doi:10.1002/mrm.20451.
48. Zeller M, Bartsch AJ, Müller A, Gutberlet M, Hahn D, et al. (2012) Improved functional MRI (fMRI) by density weighted EPI acquisitions. *Proceedings of the ESMRMB 29th Annual Meeting*. p. 243.
49. Andersson JL, Hutton C, Ashburner J, Turner R, Friston K (2001) Modeling geometric deformations in EPI time series. *Neuroimage* 13: 903–919. doi:10.1006/nimg.2001.0746.
50. Kasper L, Häberlin M, Barmet C, Wilm BJ, Ruff CC, et al. (2011) Matched Filter EPI Increases BOLD-Sensitivity in Human Functional MRI. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 19. Montreal, Vol. 19. p. 1634.
51. Feinberg DA, Reese TG, Wedeen VJ (2002) Simultaneous echo refocusing in EPI. *Magn Reson Med* 48: 1–5. doi:10.1002/mrm.10227.
52. Setsompop K, Gagoski BA, Polimeni JR, Witzel T, Wedeen VJ, et al. (2011) Blipped-controlled aliasing in parallel imaging for simultaneous multislice Echo Planar Imaging with reduced g-factor penalty. *Magn Reson Med* 1224: 1210–1224. doi:10.1002/mrm.23097.
53. Feinberg DA, Moeller S, Smith SM, Auerbach E, Ramanna S, et al. (2010) Multiplexed echo planar imaging for sub-second whole brain FMRI and fast diffusion imaging. *PLoS One* 5: e15710. doi:10.1371/journal.pone.0015710.

7. Diskussion

7.1. Überblick

Die Ergebnisse der vorangegangenen Kapitel zeigen, dass die dichtegewichtete Bildgebung erfolgreich auf die Multi-Echo-Sequenzen Turbo-Spin-Echo und Echoplanar-Bildgebung übertragen werden kann. Bei identischen Messparametern führte die Dichtegewichtung im Vergleich zur kartesischen Implementierung stets zu einer Erhöhung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses. Dies deckt sich mit Ergebnissen, die bei der Anwendung von Dichtegewichtung mit anderen Sequenzen erzielt wurden [2, 32, 39, 42, 43, 48, 49, 146]. Im Vergleich zu den früheren Implementierungen muss im Falle der hier untersuchten Multi-Echo-Sequenzen der Signalabfall in Form von T_2 - bzw. T_2^* -Relaxation berücksichtigt werden; die prospektiv berechnete dichtegewichtete k-Raum-Trajektorie ist stets nur für eine Relaxationszeit optimal.

Bei der Turbo-Spin-Echo-Sequenz konnte durch Dichtegewichtung das SNR im Vergleich zur kartesischen Referenzmessung um 43 % gesteigert werden. Dieser SNR-Gewinn ermöglicht es, bei der dichtegewichteten Aufnahme jeden zweiten Echozug einzusparen und ein mit der kartesischen Referenzaufnahme identisches SNR bei nun halbierten Messzeit zu erzielen [168]. Für beide Implementierungen wurde dabei ein Reverse Centric-Aufnahmeschema bei gleichzeitiger Kaiser-Filterung zur Gibbs-Artefaktunterdrückung gewählt.

In der Echoplanar-Bildgebung konnte das SNR im Vergleich zur kartesischen Bildgebung um 14 % gesteigert werden. Mit Fokus auf die funktionelle MR-Bildgebung (fMRI) wurde dazu ein kurzer Echozug gewählt und die Echozeit für kartesische und dichtegewichtete Aufnahmen identisch gehalten. Bei der fMRI ist das temporale SNR (tSNR) für die Qualitätsbeurteilung entscheidend. Aufgrund physiologischer Effekte steigt es in den meisten Fällen weniger als linear mit dem SNR [145]. Entsprechend fiel der durchschnittliche tSNR-Gewinn in der in Kapitel 6 präsentierten Gruppenstudie mit 5,5 % bzw. 8,6 % in einer Ruhe-Messung geringer aus. Dennoch konnte schon mit diesem tSNR-Gewinn eine signifikant gesteigerte Detektion von aktivierten Arealen nachgewiesen werden.

Im Unterschied zu anderen Sequenzen, bei denen zwischen zwei Phasenkodierschritten kein Signalabfall stattfindet [39, 42, 43] oder ein unabhängig von der Relaxationszeit linearer Signalanstieg angenommen werden kann [49], findet bei den hier untersuchten Sequenzen

zwischen den Phasenkodierschritten ein exponentieller Signalabfall mit der Relaxationszeit T_2 bzw. T_2^* statt. Es muss somit im Vorfeld eine Anpassung des dichtegewichteten Abtastschemas auf eine bestimmte Relaxationszeit erfolgen. In dieser Arbeit wurde sowohl bei EPI als auch bei TSE sichergestellt, dass die räumliche Antwortfunktion bei dieser Relaxationszeit für kartesische und dichtegewichtete Aufnahmen eine identische Breite und Form aufwies. Bei Abweichungen von dieser Relaxationszeit kann es jedoch zu Änderungen sowohl bei der Form der SRF also auch beim SNR und Kontrastverhalten kommen. Dies kann bei TSE und EPI gleichermaßen auftreten und wird in Kapitel 7.3 diskutiert.

Wie auch bei der kartesischen Bildgebung ergibt sich bei der Rekonstruktion von dichtegewichteten EPI-Aufnahmen gegenüber TSE-Aufnahmen ein erhöhter Rekonstruktionsaufwand (vgl. Kapitel 2.5). Ghosting- und Ramp-Sampling-Korrektur können dabei analog zur Korrektur bei kartesischen Aufnahmen ausgeführt werden, da die verursachenden Einflüsse unabhängig von der Phasenkodierung auftreten. Unterschiede treten jedoch bei der Korrektur von B_0 -Inhomogenitätseffekten auf. Durch B_0 -Inhomogenitäten hervorgerufene geometrische Artefakte äußern sich bei der kartesischen Bildgebung durch Pixel-Verschiebung und daher durch gestauchte und gestreckte Bereiche im Bild (vgl. Kapitel 2.5.3). Bei der dichtegewichteten Aufnahme hingegen treten durch die nicht-lineare Beziehung zwischen Aufnahmezeit und k-Raum-Position SRF-Veränderungen auf, die sich in stärkeren Bildfehlern manifestieren (vgl. Kapitel 4).

Diese Bildfehler konnten mit dem Multifrequency-Interpolation Conjugate Phase-Verfahren erfolgreich korrigiert werden [96, 172]. Dieses Verfahren erforderte bisher die zeitaufwendige Aufnahme einer Fieldmap. Im Rahmen dieser Arbeit konnte mit PREFICS ein Verfahren entwickelt werden, mit dem die erforderliche Aufnahmedauer stark reduziert werden kann [172]. Grundidee ist es hierbei, nach der Methode von Xiang et al. [160] eine Verschiebungskarte aus der Phasendifferenz zweier unterschiedlich phasenkodierter sehr schneller EPI-Aufnahmen zu erstellen und diese Karte im verzerrten EPI-Raum durch die Anwendung auf sich selbst in den unverzerrten Gradienten-Echo-Raum zu überführen, so dass sie als Fieldmap fungieren kann (vgl. Kapitel 4).

Die einfache Grundidee stößt in der praktischen Durchführung jedoch auf einige Schwierigkeiten. Im Gegensatz zu anderen langsameren Methoden erfolgt die Fieldmap-Erstellung nicht anhand eines Fits durch mehrere Aufnahmen [133], sondern durch Bildung der Phasendifferenz zweier Aufnahmen. Um Rauscheinflüsse gering zu halten, sollte dazu zum einen eine phasenerhaltende Kombination der Einzelspulen erfolgen [151], zum anderen können Filterstrategien angewendet werden, um die Glattheit der Phasenkarte zu verbessern [144, 160].

Die wesentliche Schwierigkeit bei der Erstellung aus lediglich zwei Datensätzen wird jedoch durch Atemeffekte verursacht. Atembewegung und Veränderung der Sauerstoffkonzentration der Lunge führen zu einer Veränderung der magnetischen Suszeptibilität. Diese wirkt sich

auf die Bildphase der beiden Einzelbildaufnahmen aus. Wie in der in Kapitel 5 beschriebenen Studie gezeigt, liegen dadurch bei der Phasendifferenzbildung entstehende Fehler unter Umständen in der Größenordnung der eigentlichen Fieldmap-Werte und können damit die Fieldmap unbrauchbar machen. In der existierenden Literatur, in welcher nach der Methode von Xiang et al. [160] aus Phasendifferenzen erzeugte Verschiebungskarten zum Einsatz kommen [29, 89–91, 132, 144, 160], wurde der Einfluss von Atmung bisher nicht untersucht. In der Studie wurde festgestellt, dass die auftretenden Fehler stark minimiert werden können, wenn die Fieldmap-Aufnahme unter Atemstopp erfolgt. Dies sollte angesichts der sehr kurzen Aufnahmedauer von typischerweise unter 5 Sekunden in den meisten Fällen möglich sein. Alternativ bietet sich eine Mittelung über mehrere Aufnahmezyklen an.

Erste Versuche einer Phasenkorrektur mithilfe von Navigatorinformationen [115, 116] erweisen sich ebenfalls als erfolgversprechend. Diese Methode kann auch eingesetzt werden, um Phasendriffs in langen EPI-Zeitreihen zu korrigieren, was insbesondere bei der dichtegewichteten Bildgebung zu einer verbesserten Korrektur führen kann (vgl. Abschnitt 7.6).

In den Kapiteln 3 bis 6 finden sich Diskussionsteile zu den jeweiligen Originalarbeiten. Zusätzlich werden in den folgenden Kapitel übergreifende Aspekte diskutiert und zukünftige Anknüpfungspunkte benannt. Insbesondere werden erste Ergebnisse für die gerade angesprochene Phasenkorrekturmethode vorgestellt. Diese führt gerade bei dichtegewichteter EPI-Bildgebung zu einer spürbaren Verbesserung der Ergebnisse und kommt deswegen für eine Kombination mit den in den Kapiteln 4 bis 6 verwendeten Methoden in Betracht.

7.2. Implementierung

7.2.1. Berechnung

Für die Berechnung der k-Raum-Abstände in den vorangegangenen Kapiteln kam der in Kapitel 2.4.2 vorgestellte Algorithmus zum Einsatz, welcher in der Lage ist, sehr schnell eine passende Dichteverteilung zu ermitteln. Um Rauschverstärkung durch parallele Bildgebung bzw. die Entstehung von Einfaltungsartefakten zu vermeiden, findet in den meisten Fällen eine Begrenzung der maximalen k-Raum-Abstände Δk_{max} statt (vgl. Kapitel 2.4).

Eine Überschreitung von Δk_{max} hat im Algorithmus jedoch nur Auswirkungen auf die Berechnung der nachfolgenden k-Raum-Punkte, während eine globale Abweichung von der nach Gleichung (2.28) idealen Dichteverteilung durch nachträgliche Änderung des SNR Matched Filters ausgeglichen wird (vgl. Gl. (2.35)). Dies liefert unter Umständen nicht die SNR-effizienteste Lösung, da eine Abweichung vom Matched Filter-Verlauf möglicherweise höhere SNR-Einbußen als eine globale Änderung der Dichteverteilung nach sich ziehen kann. Zudem kann mit dem Algorithmus eine Implementierung von Randbedingungen nur unter

Umwegen erfolgen. In Kapitel 6 wurde etwa zum Einhalten einer vorgegebenen Echozeit die Dichteverteilung für die linke und rechte k-Raum-Hälfte getrennt berechnet. So gewonnene Verteilungen weichen ebenfalls vom optimal erzielbaren SNR ab.

Wie kürzlich in Kooperation mit dem Institut für Mathematik Würzburg im Rahmen einer Bachelor-Arbeit [134] untersucht wurde, lassen sich durch Berechnung der k-Raum-Verteilung mit Gradientenverfahren [38, 66] und stochastische Optimierungsverfahren [79] verbesserte Ergebnisse erzielen. Da es sich um iterative Verfahren handelt, bewegt sich der Berechnungszeitraum je nach Problemstellung im Bereich von wenigen Sekunden bis Minuten [134]. In Abb. 7.1 sind die Filterfunktionen dargestellt, die sich mit der bisherigen Methode (vgl. Kapitel 2.4.2) und mit einem kürzlich implementierten Gradientenverfahren für die in Kapitel 6 verwendeten Messparameter mit vorgegebener Echozeit ergeben. Die globale Optimierung mit dem Gradientenverfahren erlaubt eine wesentlich bessere Wiedergabe des SNR Matched Filter-Verlaufs (2.30) und damit im gegebenen Fall eine signifikante Steigerung des SNR-Gewinns der dichtegewichteten gegenüber der kartesischen Aufnahme von 14,0 % auf 18,1 %.

Da die Berechnung einer dichtegewichteten Trajektorie in der Regel einmalig erfolgt, stellt die im Vergleich zum bisherigen Algorithmus gestiegene Rechendauer kein wesentliches Hindernis für den zukünftigen Einsatz von iterativen Verfahren dar. Die Vorgabe einer festen Echozeit kann in zukünftigen Projekten den Vergleich mit etablierten kartesischen Aufnahmeschemata, beispielsweise bei der MR-Cholangiopankreatikographie (MRCP) [87] oder fMRI-Experimenten erleichtern und gleichzeitig maximales SNR sicherstellen.

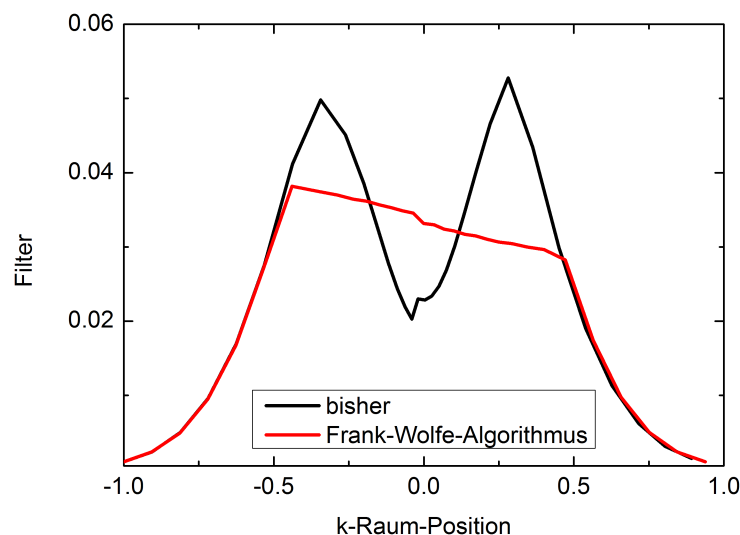


Abb. 7.1.: Der mit dem Frank-Wolfe-Algorithmus (rot) berechnete Filterverlauf für die in Kapitel 6 verwendeten Messparameter erfüllt die SNR Matched Filter-Bedingung (2.30) wesentlich besser als der mit der konventionellen Methode (schwarz) berechnete und ermöglicht damit eine signifikante Steigerung des dichtegewichteten SNR-Vorteils von 14,0 % auf 18,1 % [134].

7.2.2. Rekonstruktion

Gegenüber der kartesischen parallelen Bildgebung ist der Zeitaufwand der dichtegewichteten Rekonstruktion mittels PLANED imaging [39] stark erhöht. Da die kartesische parallele Bildgebung typischerweise regelmäßig unterabgetastet erfolgt, muss lediglich ein Satz an GRAPPA-Gewichtungsfaktoren ermittelt werden (vgl. Abb. 2.9). Im Gegensatz dazu muss bei der unregelmäßig abgetasteten dichtegewichteten Bildgebung für jede k-Raum-Abstandsbeziehung eine Neukalibration erfolgen (vgl. Abb. 2.16). Im ungünstigsten Fall müssen also bei N Phasenkodierschritten auch N Kalibrationen erfolgen, was mit einer entsprechenden Vervielfachung der Rekonstruktionszeit einhergeht (vgl. Kapitel 2.4.3).

Die Rekonstruktionszeit ließe sich unter anderem dadurch reduzieren, dass man bei der Berechnung der Dichteverteilung für k-Raum-Abstände nur ganzzahlig vielfache Werte eines kleinsten Wertes Δk_{min} zulässt und somit die Zahl der gleichen Abstandsbeziehungen in der Dichteverteilung erhöht. Da dieser Ansatz eine Annäherung an die Akquisitionsgewichtung (vgl. Kapitel 2.4) darstellt, geht er mit einer Filteranpassung und damit je nach Wahl von Δk_{min} mit einer mehr oder minder großen SNR-Verringerung einher [134, 168].

Die Kalibration der einzelnen GRAPPA-Gewichtungsfaktoren kann jedoch auch parallel erfolgen. Durch Parallelisierung auf mehreren Prozessor-Kernen konnte in dieser Arbeit bereits eine signifikante Reduktion der Rekonstruktionszeit erzielt werden. Dabei skaliert die erzielbare Beschleunigung jedoch wegen nicht-parallelisierbarer Anteile stets weniger als linear mit der Anzahl der Prozessorkerne [57]. Weitere Beschleunigung verspricht in Zukunft die Verwendung von GPUs (engl. Graphics Processing Units, auf deutsch Grafikprozessoreinheiten) zur Bildrekonstruktion [135].

Während durch den Einsatz von Dichtegewichtung der Rekonstruktionsaufwand steigt, ist bei der Aufnahme der Autokalibrationsdaten (ACS) oftmals eine Zeiteinsparung möglich. Bei regelmäßig unterabgetasteten kartesischen Daten müssen die Autokalibrationsdaten in der Regel zusätzlich aufgenommen werden. Bei Dichtegewichtung ist hingegen eine Kalibration im überabgetasteten k-Raum-Bereich ($\Delta k < \Delta k_{Nyquist}$) möglich, sofern dieser eine ausreichende Breite aufweist. Dies stellt insbesondere bei Anwendungen mit kurzen Relaxationszeiten einen Vorteil dar. Zudem ergibt sich bei dynamischen Aufnahmen (z.B. bei fMRI) durch das Vorhandensein eines Kalibrationsbereichs in jedem Zeitschritt die Möglichkeit der Nachkalibration, falls beispielsweise Bewegungen innerhalb der Zeitserie aufgetreten sind.

7.3. Abbildungs- und Kontrastverhalten

Multi-Echo-Sequenzen weisen im Vergleich zu den korrespondierenden Sequenzen mit nur einer Echo-Aufnahme nach dem Anregungspuls (vgl. Kapitel 2.2) grundsätzlich ein anderes Kontrast- und Abbildungsverhalten auf [22, 23, 33]. Die Ursache liegt dabei wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben in der relaxationsbedingt unterschiedlichen Signalgewichtung einzelner k-Raum-Zeilen und daraus resultierenden unterschiedlichen SRFs (vgl. Figure 2 in Kapitel 3). Die Signalgewichtung hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab. Neben dem Einfluss nachträglicher Filterung sind Sequenzparameter wie Repetitionszeit TR, Echozeit TE, Echoabstand ES, Turbofaktor sowie Signal-Reordering entscheidend. Zudem unterscheiden sich Abbildungseigenschaften abhängig von den Geweberelaxationszeiten T_1 , T_2 und T_2^* .

Im Vergleich zur kartesischen Aufnahme sind bei dichtegewichteten Sequenzen die k-Raum-Abstände in Phasenkodierichtung nicht mehr äquidistant. Dadurch kann bei ansonsten identischen Sequenzparametern ebenfalls ein im Vergleich zur kartesischen Aufnahme veränderter Kontrast und unterschiedliches Abbildungsverhalten für unterschiedliche Gewebetypen auftreten.

Mit den im Kapitel 3 für die TSE gewählten Sequenzparametern war eine Änderung des Abbildungsverhaltens unterschiedlicher Gewebe zwischen kartesischer und dichtegewichteter Bildgebung kaum zu beobachten. Gleiches galt für die in Kapitel 6 für die EPI-Sequenz gewählten Parameter.

Hierfür sind zwei Gründe entscheidend. Zum einen wurde in den gewählten Implementierungen die Echozeit für dichtegewichtete und kartesische Aufnahmen identisch gewählt. Die wenigen k-Raum-Linien im zentralen Bereich, welche den größten Einfluss auf die Gesamtintensität des Bildes haben, weisen dadurch ein ähnliches Relaxationsprofil auf (vgl. Figure 1 in Kapitel 3 und Figure 1 in Kapitel 6), was zu einem sehr ähnlichen Helligkeitseindruck der Bilder führt. Zum anderen haben, abgesehen von Liquor, die T_2 - und T_2^* -Relaxationszeiten der Gewebe im Gehirn ähnliche Werte (vgl. Tabelle 2.1). Erfolgt also eine Optimierung der Dichtegewichtung auf eine Relaxationszeit eines dieser Gewebetypen, wird die Abweichung der SRF eines Gewebes mit ähnlicher Relaxationszeit schwach ausfallen und deshalb zwischen kartesischer und dichtegewichteter Aufnahme kein sichtbarer Unterschied zu Tage treten. Bei der TSE-Aufnahme kann lediglich im Liquor mit einem leicht verstärkten Blurring gerechnet werden (vgl. Figure 4 in Kapitel 3). Dort ist die Relaxationszeit im Vergleich zu weißer und grauer Substanz stark erhöht (vgl. Tabelle 2.1).

Eine Relaxationszeit-Abweichung hat zusätzlich Auswirkungen auf den SNR-Vorteil von Dichtegewichtung gegenüber kartesischer Bildgebung (vgl. Figure 3 in Kapitel 3). Durch den unterschiedlichen Filtereinfluss bei abweichenden Relaxationszeiten auf die MTF (vgl. Figure 2 in Kapitel 3) ergeben sich Einflüsse auf das SNR (vgl. Methodenteil von Kapitel

3). Für das bei TSE untersuchte Reverse Centric-Aufnahmeschema waren Relaxationszeit-abhängige SNR-Unterschiede feststellbar (vgl. Figure 5 in Kapitel 3). Für die in Kapitel 6 verwendeten EPI-Sequenzparameter war nur eine schwache Variation feststellbar. Dies ist vor allem durch den sehr kurzen EPI-Echozug bedingt, während dem für die meisten im Gehirn vorkommenden Gewebe nur ein geringer T_2^* -Abfall stattfindet.

Mit der Relaxationsabhängigkeit des SNR geht auch eine Relaxationsabhängigkeit des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses (engl. Contrast to noise ratio, CNR) einher, welches sich aus der Ableitung des SNR nach T_2 bzw. T_2^* ergibt. Bei ausreichendem SNR ist das CNR das für die Diagnostik relevante Merkmal, weil nur bei einem guten Gewebekontrast mögliche Läsionen erkennbar werden. Abb. 7.2 zeigt den simulierten Verlauf des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses für Gewebe mit $T_2 = 80$ ms in Abhängigkeit von Echozeit und Größe des abgebildeten Objekts mit ansonsten wie in Kapitel 3 gewählten Sequenzparametern für dichtegewichtete und kartesische TSE-Aufnahmen. Bei kurzen Echozeiten und sehr kleinen Strukturgrößen kann mit den dort gewählten Sequenzparametern bei Dichtegewichtung eine leichte CNR-Verminderung beobachtet werden, während bei Objektgrößen ab 3 Pixeln schon bei kurzen Echozeiten ein CNR-Vorteil besteht. Mit steigender Echozeit findet eine Verschiebung des CNR-Vorteils hin zur Dichtegewichtung statt. Der geringe CNR-Verlust für sehr kleine Objektgrößen könnte zu einer leicht verschlechterten Detektierbarkeit kleinster Läsionen führen. Der Fokus der dichtegewichteten Abtastung lag im Fall von Kapitel 3 in der im Vergleich zur kartesischen Abtastung bei gleichwertiger Gibbs-Artefakt-Unterdrückung möglichen Messzeitreduktion, es erfolgte also keine explizite CNR-Optimierung. Diese kann jedoch durch veränderte Wahl der Nebenbedingungen erreicht werden. So führt beispielsweise eine Verkleinerung des maximal erlaubten k-Raum-Abstands Δk_{max} zu einer CNR-Steigerung, bei gleichzeitiger Abnahme des SNR-Vorteils. Eine gleichzeitige Steigerung von CNR und SNR ist auch durch die Änderung der Ziel-MTF möglich. So besteht z.B. für eine Hanning-Funktion bei Dichtegewichtung schon für Objektgrößen ab einem Voxel ein CNR-Vorteil gegenüber der Filterung im kartesischen Fall.

Im Falle der für die EPI-Bildgebung in Kapitel 6 berechneten dichtegewichteten Trajektorie transformiert sich der SNR-Gewinn durch Dichtegewichtung fast vollständig auch in einen CNR-Gewinn. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass sich gewünschte MTF und Signalverlauf hier weniger stark unterscheiden als im Falle der TSE-Bildgebung in Kapitel 3, wo sich Ziel-MTF und Signalverlauf entgegenstanden. Zum anderen ergeben sich für die k-Raum-Verteilung aufgrund der Randbedingungen (feste Echozeit TE und geringer maximaler k-Raum-Abstand $\Delta k < 1,5 \cdot \Delta k_{Nyquist}$) weniger starke Variationsmöglichkeiten bei der dichtegewichteten k-Raum-Verteilung.

Generell treten Kontrastvariationen stets auf, wenn Änderungen an der Modulationstransferfunktion erfolgen (vgl. Kapitel 2.3.2). So zeigt die Turbo-Spin-Echo-Sequenz durch die mit der T_2 -Relaxation einhergehende Variation des Signalverlaufs ein im Vergleich zur Spin-

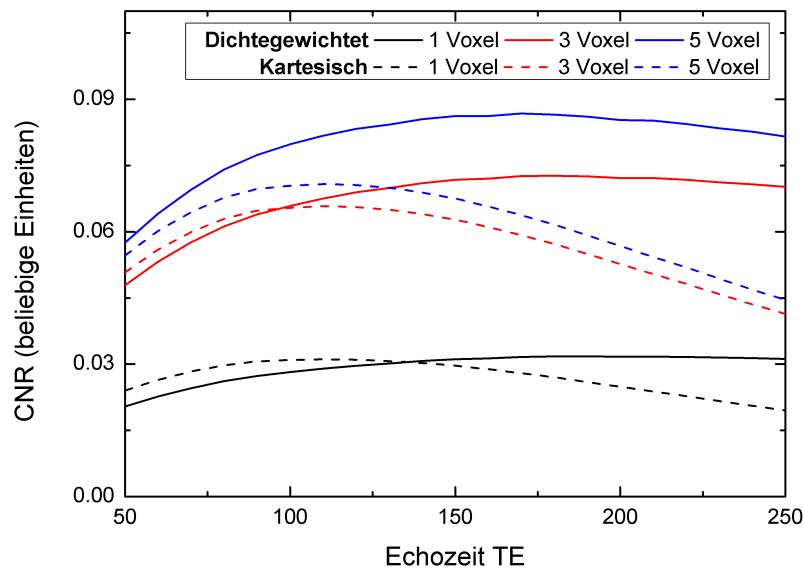


Abb. 7.2.: Simulation des CNR für verschiedene Objektgrößen in Abhängigkeit der Echozeit für kartesische und dichtegewichtete TSE-Bildgebung. Die CNR-Werte ergeben sich durch Ableitung der gemäß des Methodenteils in Kapitel 3 für die verschiedenen Konfigurationen ermittelten SNR-Werte nach der T_2 -Zeit.

Echo-Sequenz unterschiedliches Kontrastverhalten [59]. Vielfältige Kontrastvariationen können auch bei Flipwinkeländerungen innerhalb von TSE-Sequenzen, z.B. bei Hyperecho- und TRAPS-Sequenzen, auftreten [58, 60–62, 157]. Wenn erforderlich, kann wie bei diesen beiden Verfahren ein Ausgleich von sichtbaren globalen Kontrastunterschieden zwischen kartesischen und dichtegewichteten Aufnahmen durch Anpassung der Messparameter der dichtegewichteten Sequenz erfolgen (vgl. Abb. 7.3).

Im Gegensatz zu Dichtegewichtung bei Einfach-Echo-Sequenzen [39, 43] sind also bei Multi-Echo-Sequenzen die Relaxationszeit-Abhängigkeiten von SRF, SNR und CNR zu beachten. Eine ungünstige Wahl der Messparameter oder der zur Berechnung der dichtegewichteten k-Raum-Verteilung angenommenen T_2 - bzw. T_2^* -Zeit kann zu unerwünschten Effekten führen. Zu Demonstrationszwecken ist in Abb. 7.4 eine Aufnahme mit im Vergleich zur Figure 4 in Kapitel 3 doppelter Echozeit dargestellt. Hier ist bei der dichtegewichteten Sequenz ein Blurring bei der Liquor-Darstellung zu beobachten. Tatsächlich ist die Wahl dieser Echozeit unrealistisch, da die dichtegewichtete Verteilung mit $T_2 = 80$ ms auf weiße Substanz optimiert wurde, deren Signal bei der hier gewählten langen Echozeit schon signifikant relaxiert ist. Jedoch demonstriert diese Darstellung mögliche Effekte, die bei ungünstiger Parameter-Abstimmung auftreten können.

Bei dichtegewichteten Multi-Echo-Sequenzen hat also die realistische Wahl der Messparameter einen zusätzlichen Einfluss auf die Bildqualität. In den in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnissen ergaben sich aufgrund identischer Echozeiten und realistisch gewählter Parameter keine negativen Einflüsse. Allerdings wurde demonstriert, dass ungünstige Pa-

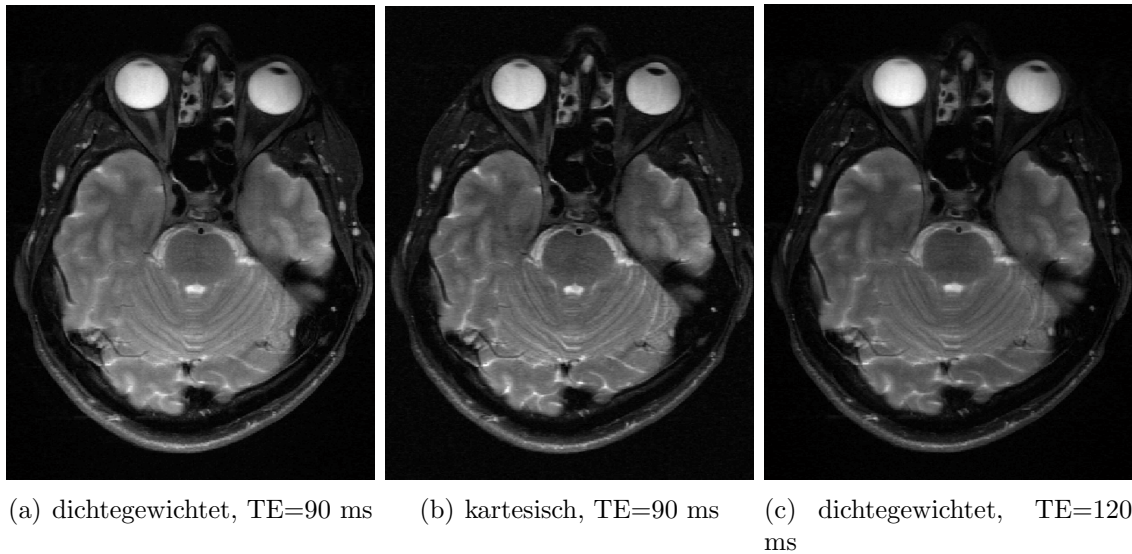


Abb. 7.3.: Kontrast-Vergleich von in-vivo-Aufnahmen mit einer Echozeit von 90 bzw. 120 ms für dichtegewichtete und kartesische Aufnahmeschemata

parameterwahl die durch Dichtegewichtung gewonnene SNR-Verbesserung durch Artefakte beeinträchtigen kann (vgl. Abb. 7.4).

Insgesamt ist die Anwendung von Dichtegewichtung zur SNR-Verbesserung bei schnellen Bildgebungssequenzen zum einen dann erfolgversprechend, wenn die Relaxationszeiten der darzustellenden Gewebe relativ ähnlich sind, z.B. im Gehirn. Zum anderen dann, wenn Gewebe mit einer bestimmten Relaxationszeit besonders betont werden soll, wie bei der MR-Cholangiopankreatikographie (MRCP) [87].

Abgesehen von der SNR-Verbesserung ergeben sich für die Dichtegewichtung durch die Wahlmöglichkeit einer beliebigen SRF auch weitere Anwendungsmöglichkeiten. So könnte beispielsweise eine gezielte Auflösungsverbesserung durch die Kompensation von starkem Signalabfall herbeigeführt werden [177], was beispielsweise bei der MRCP für eine verbesserte Darstellung feiner Gangstrukturen genutzt werden könnte. Zur besseren Sichtbarmachung von Kanten in trabekulären Knochenstrukturen ist eine gezielte Verstärkung der SRF-Nebenmaxima denkbar.

7.4. Veränderung der Echozeit

In den vorgestellten Fällen wurde die Echozeit bei kartesischer und dichtegewichteter Bildgebung zwecks besserer Vergleichbarkeit konstant gehalten. Gemäß Gleichung (2.28) verbleibt bei Vorgabe einer SRF/MTF und der SNR Matched Filter-Bedingung (2.30) $f_k \propto S_k$ die k-Raum-Dichte ρ_k als freier Parameter. Im Falle von Aufnahmeschemata wie in Kapitel

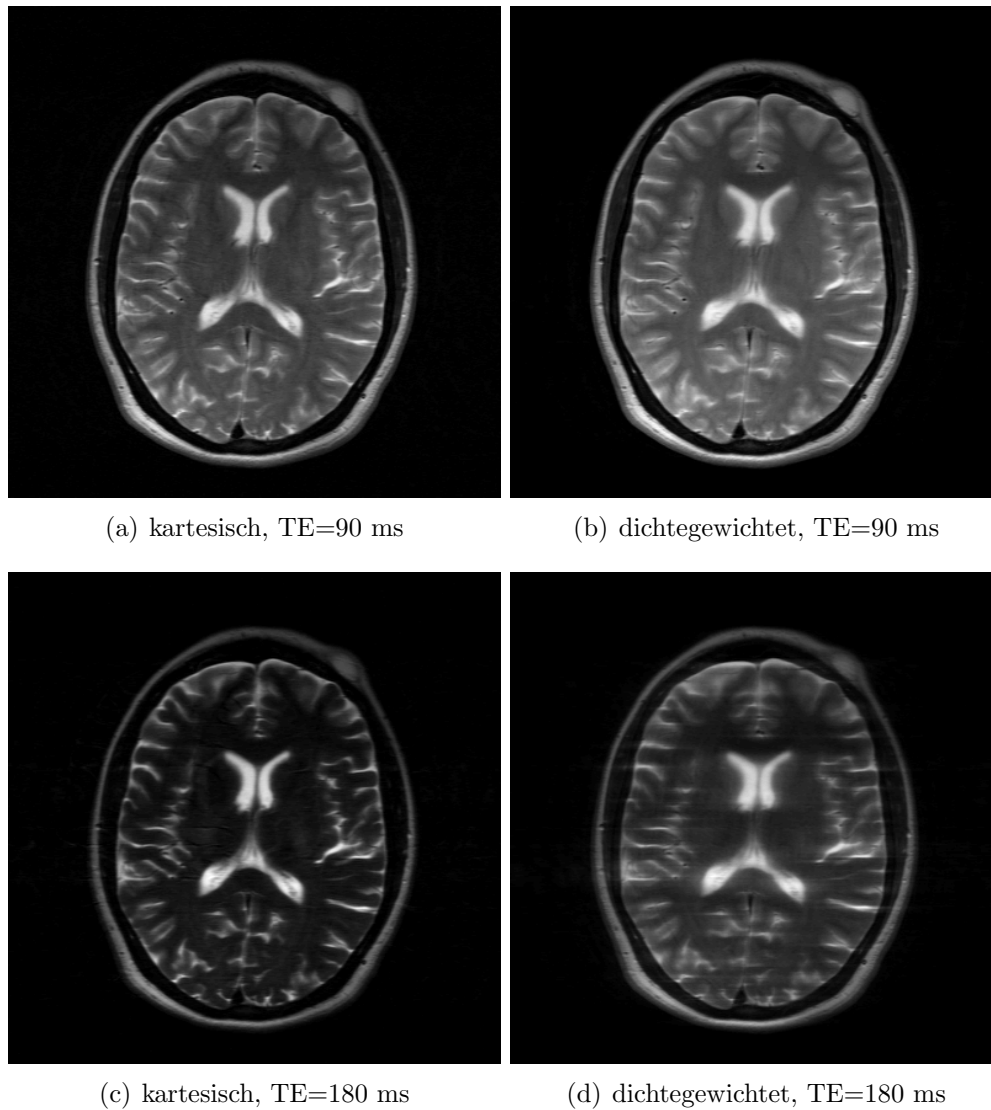


Abb. 7.4.: Vergleich von in-vivo-Aufnahmen mit einer Echozeit von 90 bzw. 180 ms für dichtegewichtete und kartesische Aufnahmeschemata. Bei langer Echozeit ist bei der dichtegewichteten Aufnahme eine merkliche Liquor-Ausschmierung in Phasenkodierrichtung (links-rechts) sichtbar. Die zusätzlich auftretenden hochfrequenten Einfaltungen in den Bildern sind im gezeigten Fall auf Probandenbewegung während der Aufnahme zurückzuführen.

6, also mit linearer k-Raum-Abtastung von $-k_{\max}$ bis $+k_{\max}$, kann dies durch veränderte k-Raum-Abstände Δk dazu führen, dass das k-Raum-Zentrum im Vergleich zu einer kartesischen Aufnahme zu einer anderen Echozeit TE erreicht wird. Während durch Einhaltung der SNR Matched Filter-Bedingung ein optimales SNR erzielt wird, ist eine geänderte Echozeit jedoch nicht immer gewünscht.

Bei der im vorigen Kapitel angesprochenen MRCP wird ein Kontrast zwischen gestauten Gallenwege mit langer T_2 -Relaxationszeit und dem übrigen Gewebe mit kurzer Relaxationszeit dadurch erreicht, dass bei einer lange gewählten Echozeit TE das Signal aus dem übrigen Gewebe bereits weitgehend zerfallen ist. Durch große k-Raum-Abstände zu Beginn der dichtegewichteten Aufnahme kann es jedoch zu einer Echozeitverkürzung kommen. Andererseits lässt sich durch die in Kapitel 7.2.1 genannten Verfahren als Randbedingung das k-Raum-Zentrum auf eine vorgegebene Echozeit fixieren. Die Auswirkungen auf die dichtegewichtete k-Raum-Trajektorie sind beispielhaft in Abb. 7.5 für eine TSE-Sequenz dargestellt. Mit der Vorgabe einer im Vergleich zur kartesischen Aufnahme unveränderten MTF lässt sich im gezeigten Fall durch das Matched Filter-Theorem ein um knapp 18 % gesteigertes SNR erreichen. Allerdings reduziert sich die Echozeit signifikant, was den Kontrast nachteilig beeinflussen kann. Wird die Echozeit durch eine Randbedingung fixiert, kann die Matched Filter-Bedingung nur noch stellenweise erfüllt werden, weswegen sich hier der SNR-Gewinn auf 5 % reduziert.

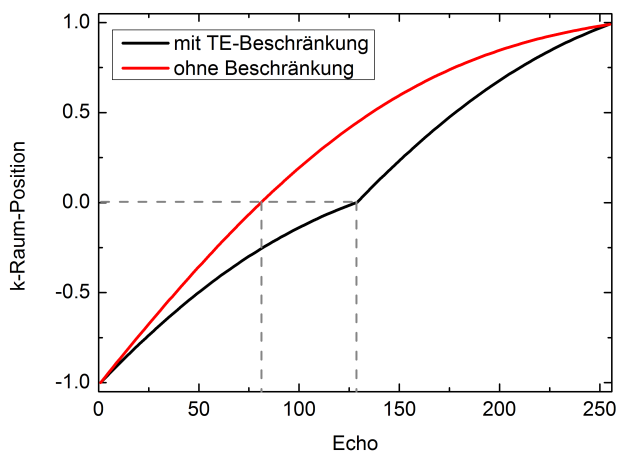


Abb. 7.5: Verlauf der mit einem stochastischen Optimierungsverfahren (vgl. Kapitel 7.2.1) berechneten dichtegewichteten k-Raum-Trajektorie in Abhängigkeit vom Echozeitpunkt mit und ohne Fixierung der Echozeit mit auf MRCP optimierten Parametern (Single-Shot TSE, 256 Phasenkodierschritte, $T_{2,opt} = 700$ ms). Daraus resultiert mit TE-Fixierung eine Echozeit $TE_{\text{fixiert}} = 735$ ms, ohne Fixierung $TE_{\text{frei}} = 459$ ms.

In der Echoplanar-Bildgebung führt eine Reduktion der Echozeit in der Regel zu einer Abnahme des BOLD-Kontrastes [21, 80, 84, 142], jedoch kann es auch vorteilhafte Auswirkungen geben [170]. Bei der Neurobildgebung kommt es im Bereich der Nasennebenhöhlen durch starke Inhomogenitäten zu Signalauslöschungen, die mit steigender Echozeit zunehmen (siehe Kapitel 7.5.3) und insbesondere fMRI-Untersuchungen der betroffenen Areale erschweren [80, 142]. Abb. 7.6 zeigt eine kartesische und eine dichtegewichtete Aufnahme einer von Auslöschungen betroffenen Schicht. Schon eine relativ moderate Verkürzung der Echozeit durch die dichtegewichtete Trajektorie führt zu einer sichtbaren Verminde-

rung der Signalauslöschungen, bei gleichzeitig identischer räumlicher Auflösung im Vergleich zur kartesischen Aufnahme. Eine Verkürzung der Echozeit könnte hier prinzipiell auch mit Partial Fourier-Techniken erfolgen, deren Verwendung jedoch gerade bei starken B_0 -Inhomogenitäten problematisch sein kann [18, 175]. Zudem weist eine dichtegewichtete Aufnahme durch die SNR-optimierte Filterung ein höheres SNR auf [170].

Zukünftige Untersuchungen müssen klären, unter welchen Umständen die durch kürzere Echozeit verminderte Signalauslöschung oder der möglicherweise ebenfalls verminderte BOLD-Kontrast überwiegt [21, 80, 84, 142]. Gleiches gilt für auf MRCP optimierte dichtegewichtete Abtastschemas. Hier muss sich zeigen, ob der erzielte SNR-Vorteil, oder ein durch Echozeitverkürzung verminderter Gewebekontrast, stärkere Auswirkungen haben.

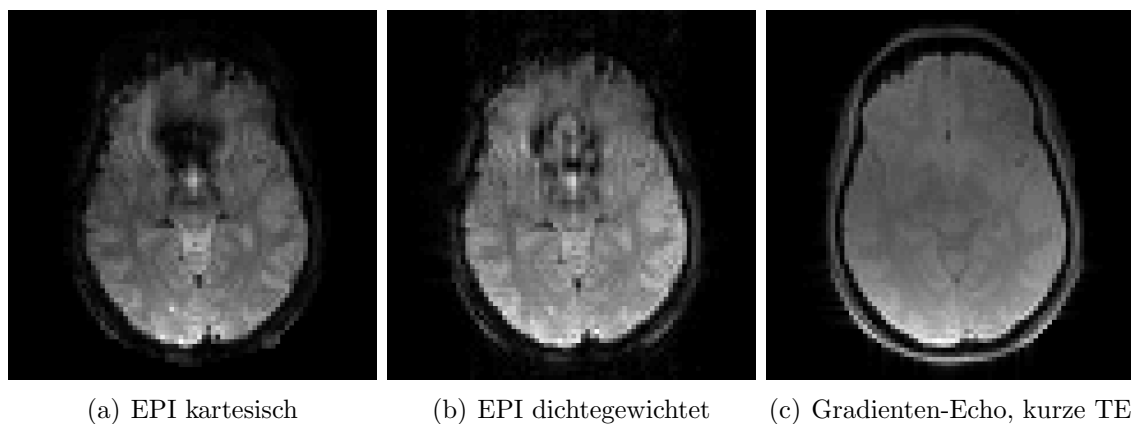


Abb. 7.6.: (a) Kartesische ($TE = 34$ ms) und (b) dichtegewichtete EPI-Aufnahme ($TE = 29$ ms) sowie zum Vergleich der Anatomie eine (c) Gradienten-Echo-Aufnahme mit kurzer Echozeit ($TE = 4$ ms) einer für Dephasierung anfälligen Schicht. Schon durch eine relativ moderate Verschiebung des k-Raum-Zentrums der dichtegewichteten Trajektorie um 6 Echos wird die Dephasierung im Vergleich zur kartesischen Aufnahme sichtbar verringert.

7.5. B_0 -Inhomogenitäten

7.5.1. Einführung

Wegen fehlender Refokussierungspulse während des Echozugs (vgl. Kapitel 2.2.1) sind EPI-Sequenzen im Gegensatz zu TSE-Sequenzen generell anfällig gegenüber B_0 -Inhomogenitäten. Wie in Gleichung (2.47) in Abschnitt 2.5.3 beschrieben, führen solche Inhomogenitäten zu einer lokalen Änderung der SRF.

Eine Phasenakkumulation durch Inhomogenitäten bei der kartesischen Bildgebung führt aufgrund der Linearität zwischen Echo-Abtastzeit und k-Raum-Position gemäß dem Fourier-

Shift-Theorem zur Verschiebung einzelner Voxel. Dadurch kommt es zu komprimierten oder gestreckten Bereichen im Bild. Bei der Dichtegewichtung ist der lineare Zusammenhang zwischen Echo-Abtastzeit und k-Raum-Position nicht gegeben, weshalb Inhomogenitäten hier zu einer Veränderung der SRF-Gestalt, insbesondere zur Entstehung zusätzlicher Nebenmaxima, führen (vgl. Kapitel 4). Demzufolge sind die Auswirkungen auf das Bild hier komplexer. Es kann zu einem Überfalten benachbarter Bereiche kommen.

Korrekturmethode für kartesische EPI führen meistens eine Verschiebung von Pixeln durch [76, 125, 160, 164]. Die bei dichtegewichteter EPI auftretenden Überfaltungen können mit diesen Methoden jedoch nicht korrigiert werden. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits bei Spiral- [96] und PROPELLER-EPI-Sequenzen [82] gemacht. Dort führten Off-Resonanzen zu Verschmierungseffekten im Bild. Wie bei jenen Sequenzen, konnten die bei dichtegewichteter Echoplanar-Bildgebung auftretenden Artefakte durch Conjugate Phase-Methoden [94–96, 103, 104] korrigiert werden. Durch Demodulation der durch Inhomogenitäten entstehenden Phasenentwicklung direkt im k-Raum konnten die korrespondierenden nicht-linearen Effekte im Bildraum rückgängig gemacht werden.

Die Phasenentwicklung muss dabei aus einer separat aufgenommenen Fieldmap-Messung ermittelt werden. Aus einer Multi-Echo-Referenzaufnahme (vgl. Kapitel 2.5.3) kann eine sehr präzise Fieldmap gewonnen werden, welche eine artefaktfreie Rekonstruktion der dichtegewichteten EPI-Daten ermöglicht. Die erforderliche Aufnahmedauer bewegt sich aber je nach gewünschter Auflösung mit mehreren Minuten bereits im Bereich der eigentlichen Messung (z.B. bei Diffusions- oder fMRI-Aufnahmen). Dadurch kann diese Technik außerhalb der Neuro-Bildgebung kaum zur Anwendung kommen. Zudem kann sich die tatsächliche Inhomogenitätsverteilung in der langen Zeitspanne zwischen Aufnahme von Kalibrations- und Untersuchungsdaten bereits geändert haben, z.B. durch Gradientenerwärmung [36], Patientenbewegung [93] oder durch äußere Einflüsse auf das Feld [30].

7.5.2. PREFICS

Mit PREFICS [172] konnte jedoch ein Verfahren entwickelt werden, mit dem es erstmals möglich ist, eine Fieldmap innerhalb kürzester Zeit zu erstellen. Dazu wurde eine mit der PLACE-Methode [160] aus zwei aufeinanderfolgenden EPI-Aufnahmen gewonnene Verschiebungskarte genutzt, welche im verzerrten EPI-Koordinatensystem vorliegt und deswegen normalerweise nur zur Korrektur mittels Pixel-Verschiebung genutzt werden kann (vgl. Abschnitt 2.5.3). Durch Anwendung der Karte auf sich selbst und Vorzeicheninversion wird aber eine Nutzung als Fieldmap in unverzerrten Koordinaten möglich (siehe Kapitel 4).

Die PREFICS-Methode eröffnet vielfältige neue Einsatzmöglichkeiten. So könnte z.B. durch Einschieben mehrerer kurzer Referenzaufnahmen in die Aufnahme der Untersuchungsda-

ten dynamisch auf geänderte Felder reagiert werden. Eine kontinuierliche Überwachung bei kartesischer Bildgebung wurde bereits mit der PLACE-Methode realisiert [132]. Durch in die Sequenz integrierte oder externe Bewegungsdetektions-Algorithmen [92, 109, 165] könnte eine neue Fieldmap-Aufnahme auch gezielt nach detektierten Patientenbewegungen erfolgen. Durch die schnelle Aufnahmemöglichkeit erschließen sich auch Anwendungen zur geometrischen Korrektur bei Organen, bei denen sich die Inhomogenitätsverteilung aufgrund von durch Atmung hervorgerufener Bewegung periodisch ändert, beispielsweise bei der Herz- und Leberbildgebung [12, 127].

Die Methode ist nicht auf Gradienten-Echo-EPI beschränkt und kann daher auch zur Korrektur von Spin-Echo-EPI-Sequenzen verwendet werden. Insbesondere bei der diffusionsgewichteten Bildgebung stellen geometrische Verzerrungen ein Problem dar [27, 86, 149]. Hier wäre es denkbar, die für PREFICS benötigte Datenaufnahme vor dem Refokussierungspuls durchzuführen [28]. Dadurch könnte zum einen die Messzeitverlängerung minimiert werden, zum anderen könnte für jede Diffusionsrichtung und -stärke eine eigene Fieldmap erzeugt werden.

7.5.3. Andere Fieldmapping-Techniken

Neben den in dieser Arbeit zum Einsatz kommenden Multiecho-Referenz- [133] und PREFICS-Methoden [172] lassen sich Fieldmaps noch auf andere Art und Weise gewinnen.

Ein häufig zum Einsatz kommendes Verfahren ist die Point Spread Function-Mapping-Methode [129, 164, 174]. Ähnlich wie beim Multi-Echo-Referenz-Scan (vgl. Kapitel 2.5.5) ist dazu die Aufnahme sehr vieler Repetitionen mit jeweils geänderter Phasenkodierung erforderlich. Aus diesem Datensatz kann dann eine zeilenweise Point Spread Function abgeleitet werden, die die durch Off-Resonanz bedingten Kontributionen an die Nachbarvoxel abbildet. Aus dem PSF-Maximum kann daraus je nach Betrachtungsrichtung gleichzeitig eine Verschiebungskarte in verzerrten, sowie eine Fieldmap in unverzerrten Koordinaten abgeleitet werden. Auch eine Kombination von Informationen aus beiden Karten ist möglich [108]. Prinzipiell benötigt eine solche Aufnahme die gleiche Zeit wie die Multiecho-Referenz-Methode. Da die Informationen im gewonnenen Datensatz jedoch in der Regel nahe der Bilddiagonalen liegen, ergeben sich vielfältige Beschleunigungsmöglichkeiten bei der Datenakquisition [20, 108, 164]. Die Datenakquisition bei der PLACE-Methode [160] gilt dabei als Grenzfall der PSF-Methode, der keine direkte Gewinnung einer unverzerrten Fieldmap mehr erlaubt.

Prinzipiell lässt sich auch die Fieldmap-Erstellung mit der Multiecho-Referenz-Methode [133] beschleunigen. Der lineare Phasenfit (vgl. Kapitel 2.5.5) zur Fieldmap-Erstellung könnte auch mit weniger Zeitschritten erfolgen. So würde im Grenzfall auch die Ermittlung von zwei Echos ausreichen (sog. Dual-Echo Gradienten-Echo, [76]). Da hier die Phasent-

wicklung jedoch nicht mittels Autokorrelation ermittelt werden kann, kommt es aufgrund der Periodizität der Phase bei Phasenentwicklungen größer als 2π zu Phasensprüngen. Diese müssen mit speziellen sog. Phase Unwrapping-Algorithmen beseitigt werden und erhöhen somit den Rekonstruktionsaufwand [73, 88]. Zusätzlich kann aus einem vollständigen Multi-Echo-Referenzscan eine sehr genaue voxelbasierte Ghost-Korrektur abgeleitet werden [102, 133]. Unabhängig von der eventuellen Verkürzung der Echo-Anzahl ist für eine Multi-Echo-Aufnahme durch den für jede k-Raum-Zeile erforderlichen Anregungspuls stets eine längere Aufnahmezeit als bei der PREFICS-Methode [172] erforderlich.

7.5.4. Alternativen zum Conjugate Phase-Verfahren

Grundsätzlich können auch Conjugate Phase-Verfahren keine perfekte Bild-Korrektur liefern, da die Off-Resonanz-Modulation immer im kompletten k-Raum durchgeführt wird und aus dem Bildraum dann die entsprechend rekonstruierten Pixel entnommen und zu einem Gesamtbild zusammen gesetzt werden. Wie in Figure 1 des Kapitels 4 gezeigt, hat bei dichtegewichteten Aufnahmen eine B_0 -Inhomogenität Auswirkungen auf die komplette SRF. Daher kann es also unter Umständen in einem durch Demodulation mit einer bestimmten Off-Resonanz rekonstruierten Pixel auch zu Beiträgen von anderen weiterhin off-resonanten Pixeln kommen. Hier wäre in Zukunft auch eine erweiterte Korrektur mit der im vorigen Abschnitt angesprochenen PSF-Methode denkbar [129, 164, 174]. Neue Ansätze [69, 70] erlauben statt der Ermittlung einer Fieldmap aus den Maxima der einzelnen PSFs eine direkte Entfaltung der Voxel mit der jeweiligen PSF, was im Vergleich zu Conjugate Phase-Methoden zu einer weiter erhöhten Genauigkeit führen dürfte.

Off-Resonanzen entlang der Schichttrichtung führen zu Intravoxeldephasierung und somit zu Bereichen mit Signalauslöschungen im Bild (vgl. Abb. 7.6), welche durch die bisher angesprochenen schichtbeschränkten Korrekturverfahren nicht erfasst werden. Zur Reduktion dieser Auslöschung kann eine Variation der Messparameter vorgenommen werden. So führen beispielsweise eine Reduktion der Schichtdicke, eine Verkipfung der Schichtorientierung [26, 163] oder eine Verkürzung der Echozeit, die auch durch Dichtegewichtung möglich ist (vgl. Kapitel 7.4), zu einer schwächeren Dephasierung. Andererseits können sogenannte z-Shimming-Methoden angewendet werden [37, 64, 65, 140]. Hier wird die Dephasierung in den betroffenen Bereichen durch einen zusätzlichen, vor dem Auslesevorgang in Schichttrichtung geschalteten, Gradienten ausgeglichen. Da im Gegenzug bisher nicht betroffene Bereiche nun durch diesen Gradienten dephasiert werden, müssen oftmals mehrere Messungen mit unterschiedlichen Gradienten durchgeführt und kombiniert werden, was in der Regel zu einer Messzeitverlängerung führt [37, 64, 65, 140]. Bei fMRI-Untersuchungen der entsprechenden Areale, insbesondere nahe der Nasennebenhöhlen, muss dies aber unter Umständen in Kauf genommen werden.

Für eine weitergehende Behandlung verschiedener Methoden zur Fieldmap-Aufnahme, geo-

metrischen Korrektur sowie Ghost-Korrektur sei auf die im Rahmen des Projekts entstandene Diplomarbeit von Alexander Müller [102] verwiesen.

7.6. Phaseneinfluss bei EPI-Zeitreihen

7.6.1. Atemeinfluss bei der Fieldmap-Erstellung

Wie in der Studie in Kapitel 5 beschrieben, kann Patientenatmung während der Datenaufnahme die mit dem PREFICS-Verfahren [172] erstellten Fieldmaps korrumpieren. Von Raj et al. [123] wurde an einem mit Wasser gefüllten Phantom gezeigt, dass sich die Bildphase in Abhängigkeit von der Konzentration des in einer Kammer im Phantom eingeschlossenen Sauerstoffs ändert und dass dieser Einfluss quadratisch mit dem Abstand der aufgenommenen Schicht zur Kammer abnimmt. Raj et al. schlossen daraus, dass die Bildphase bei der in-vivo-Bildgebung durch Suszeptibilitätsänderungen hervorgerufen wird, deren Stärke von der Sauerstoffkonzentration in der Lunge sowie dem aktuellen Lungenvolumen abhängt.

Da die Fieldmap-Aufnahme beim PREFICS-Verfahren auf der PLACE-Methode [160] basiert, welche eine Verschiebungskarte aus der Phasendifferenz zwischen zwei aufeinanderfolgenden EPI-Messung erstellt, können Phasenänderungen durch Atmung somit einen großen Einfluss auf die Qualität der Fieldmap haben. In der Studie in Kapitel 5 wurde gezeigt, dass die Werte in den Fieldmaps, die unter freier Atmung erzeugt werden, schichtabhängig eine große Streuung untereinander aufweisen können. Die Abweichung nimmt dabei mit Schichtabstand zur Lunge ab, was sich mit aus Einzelbildern gewonnenen Ergebnissen deckt [123, 148]. Fieldmaps, die unter Atemstillstand der Probanden aufgenommen wurden, zeigten über alle Schichten hinweg eine etwa um den Faktor drei verminderte Standardabweichung der Fieldmap-Werte (vgl. Kapitel 5, Figure 1). Dies spricht für die von Raj et al. [123] geäußerte Hypothese, dass das aktuelle Lungenvolumen einen Einfluss auf die Stärke der Suszeptibilitätsänderung hat. Die auch bei Atemstillstand sichtbare Abhängigkeit des Effekts vom Abstand der Schicht zur Lunge lässt auf weiterhin vorhandene leichte Atembewegung oder auf von Raj et al. vermutete Abhängigkeit von der Sauerstoffkonzentration schließen, welche sich auch bei unterdrückter Atembewegung ändert.

7.6.2. Korrekturstrategien bei der Fieldmap-Erstellung

Wie in Kapitel 5 angesprochen, gibt es unterschiedliche Strategien zur Minimierung der Phasenfehler. Die einfachste Möglichkeit besteht darin, die zur Fieldmap-Erstellung notwendigen Messdaten unter Atemstillstand aufzunehmen. Wie gezeigt wurde, ist es dabei unerheblich, ob die Atempause in Inspiration oder Expiration stattfindet. Weiterhin kann eine Detektion des aktuellen Atemzustands, beispielsweise durch einen Atemgürtel oder eine

Navigator-Aufnahme durchgeführt werden. Die Zusatzinformation kann zum einen prospektiv als Trigger genutzt werden. Zum anderen können beispielsweise bei kontinuierlichen PLACE-Aufnahmen retrospektiv Aufnahmen in ähnlichem Atemzustand zur Fieldmap-Erstellung herangezogen werden.

Beim Vorhandensein von mehreren Aufnahmen kann zudem, wie in Kapitel 5 demonstriert, eine Mittelung vorgenommen werden. Diese kann sowohl zwischen mehreren rekonstruierten Fieldmaps, als auch durch Permutation der zur Fieldmap-Erstellung genutzten Bildpaare erfolgen. Durch die zufällige Verteilung verschiedener Atemphasen erfolgt so eine Reduktion der Standardabweichung. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, die zeitliche Phasenveränderung gegenüber einer Referenzaufnahme am Anfang der Zeitserie zu ermitteln [30, 116]. Die „dynamic off-resonance in k-space“ (DORK)-Korrektur [115, 116] verwendet dazu zwei nicht-phasenkodierte k-Raum-Linien. Dazu können z.B. die im Rahmen der Ghost-Korrektur-Methode nach Heid [55] (vgl. Kapitel 2.5.2) aufgezeichneten ungeraden Navigatorlinien am Anfang jeder EPI-Aufnahme verwendet werden [115]. Aus den Phasenwerten im k-Raum-Zentrum können dann, wie von Pfeuffer et al. [116] beschrieben, für jede Bildaufnahme n ein Phasenkorrekturfaktor nullter ($\Delta\phi_n$) und erster Ordnung ($\Delta\omega_n$) ermittelt werden. Dadurch kann das jeweils zum Zeitpunkt t im Echozug aufgenommene k-Raum-Signal $S_n(t)$ korrigiert werden:

$$S'_n(t) = S_n(t) \cdot \exp[-i(\Delta\phi_n + \Delta\omega_n t)] \quad (7.1)$$

In Abb. 7.7 sind die Standardabweichung der unter freier Atmung erzeugten Fieldmap-Daten aus Kapitel 5, Figure 1 sowie die Standardabweichung der selben Daten nach DORK-Korrektur gegenübergestellt. Insbesondere in den mittleren Schichten ist durch die DORK-Korrektur eine wesentliche Verbesserung des Ergebnisses sichtbar. Bei tieferen und höheren Schichten ist der Korrekturerfolg geringer. Eine mögliche Ursache liegt in der schon in Kapitel 6 angesprochenen, durch B_0 -Inhomogenitäten hervorgerufenen Verschiebung des k-Raum-Zentrums in Phasenkodierrichtung [25], die in eben jenen Schichten zu beobachten war. Dadurch liegen die nicht-phasenkodierten Navigatorlinien ebenfalls nicht mehr im k-Raum-Zentrum, was zu Problemen bei der Bestimmung der Phasenkorrekturfaktoren führt.

Soweit bekannt, wurde der Zusammenhang zwischen Schichtabstand von der Lunge und Qualität der DORK-Korrektur in der Literatur bisher nicht untersucht, weshalb in Zukunft weitere Studien erforderlich sind. Eine Möglichkeit zur robusteren Bestimmung der Phasenkorrekturfaktoren bestünde darin, die quadratische Abhängigkeit der Phasenänderung vom Lungenabstand [123] und Kenntnisse über den relativen Aufnahmezeitpunkt der unterschiedlichen Schichten untereinander zu nutzen. Dadurch könnten die Phasenkorrekturfaktoren in den äußeren Schichten durch Interpolation des Phasenverlaufs in den inneren Schichten ermittelt werden.

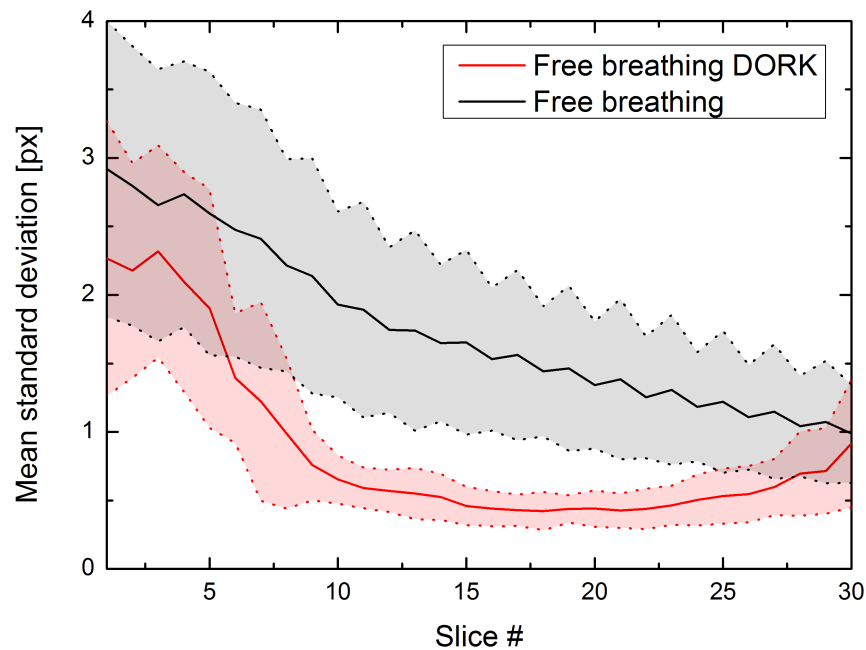


Abb. 7.7.: Vergleich der Standardabweichung der in Kapitel 5 ausgewerteten Fieldmaps unter freier Atmung in Abhängigkeit der aufgenommenen Schicht ohne und mit DORK-Korrektur

7.6.3. Phaseneinfluss bei fMRI-Untersuchungen

Neben der Atmung können auch weitere Effekte Einfluss auf die Phase bei EPI-Aufnahmen haben, beispielsweise äußere Störfelder [30] oder Gradientenerwärmung [36, 83]. Im Laufe einer längeren fMRI-Aufnahme führt die Gradientenerwärmung dabei zu annähernd linear ansteigenden Phasenfaktoren nullter und erster Ordnung.

Bei kartesischen Aufnahmen führt diese zusätzliche lineare Phase zu einer zunehmenden Verschiebung des zu untersuchenden Bildes in Phasenkodierrichtung. Da der Drift zeitabhängig stattfindet, ist diese gleichmäßige Verschiebung auch nach einer Korrektur von B_0 -Inhomogenitäten weiterhin präsent, soweit diese unter Annahme einer zeitlich konstanten Feldverteilung auf einer einmaligen Fieldmap-Aufnahme basiert (vgl. Abschnitt 7.5). In der Regel kann solch eine gleichmäßige Verschiebung gut von fMRI-Auswertungstools erkannt und korrigiert werden. In dieser Arbeit wurde dazu `mcfliirt` [74] als Teil des FSL-Pakets [138, 159] verwendet.

Problematischer ist ein Phasendrift jedoch bei dichtegewichteten Aufnahmen. Wie in den Kapiteln 2.5.3 und 4 beschrieben, führt dort eine Off-Resonanz zu komplizierteren Verformungen der SRF. Eine zusätzliche lineare Phase während der k-Raum-Aufnahme führt also je nach Vorzeichen zu einer Verstärkung oder Abschwächung der Verzerrung im gesamten Bild. Durch Anwendung der Conjugate Phase-Korrektur auf Basis einer zuvor aufgezeichneten Fieldmap wird diese Phase jedoch nicht berücksichtigt, was zu einer fehlerhaften

Korrektur über das ganze Bild hinweg führt. Abb. 7.8 zeigt den Phasenverlauf bei einer Resting State-Aufnahme, bei der die ersten 320 Repetitionen mit kartesischer, die letzten 320 Repetitionen mit dichtegewichteter Abtastung durchgeführt wurden. Aus $\Delta\omega$ ergibt sich daraus eine Phasenabweichung (in Pixeleinheiten) zwischen 0 und 1,4 Pixeln für die kartesischen und 1,4 und 2,7 Pixeln für die dichtegewichteten Aufnahmen, was im dichtegewichteten Fall zu signifikanten Verzerrungen führen kann.

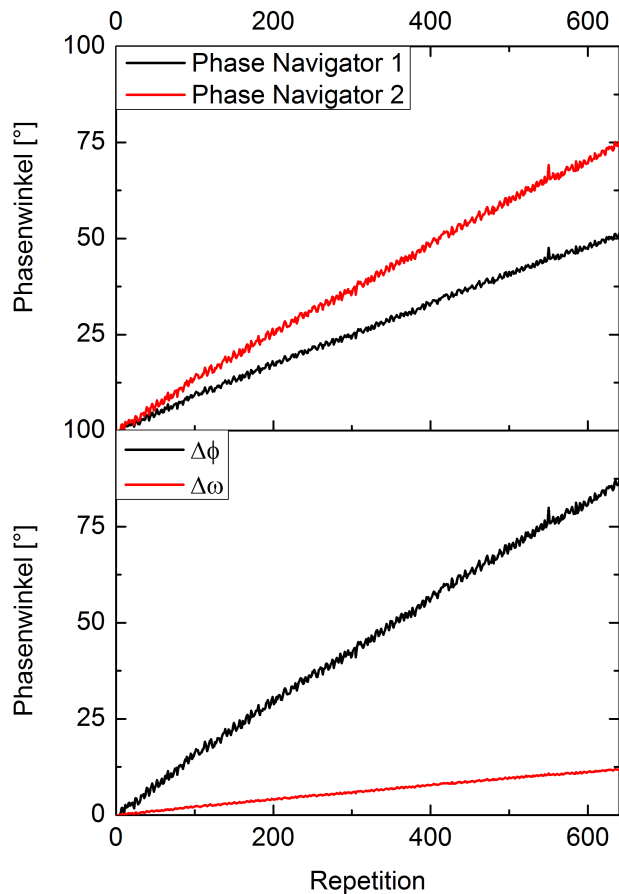


Abb. 7.8: Darstellung des Phasenverlaufs der beiden Navigatoren sowie der daraus ermittelten Phasenfaktoren nullter ($\Delta\phi$) und erster Ordnung ($\Delta\omega$) bei einer Resting State-Aufnahme eines Probanden. Die Aufnahme aller 640 Repetitionen dauerte 38 Minuten.

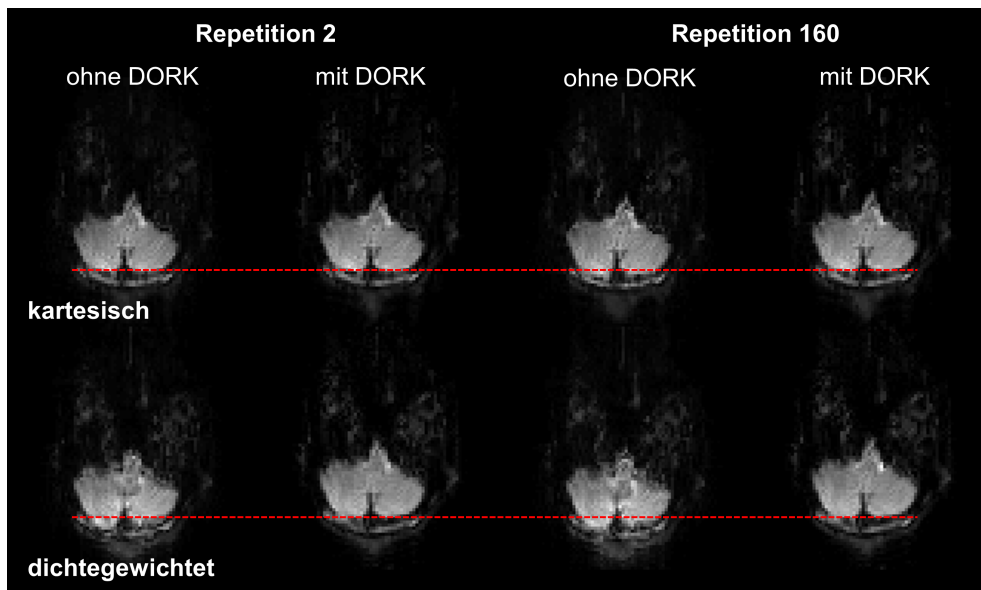
Entsprechende Rekonstruktionen mit und ohne DORK-Korrektur für kartesische und dichtegewichtete Daten aus dieser Zeitserie sind in Abb. 7.9 dargestellt. Im kartesischen Fall bewirkt eine fehlende Korrektur wie oben berechnet lediglich eine leichte Pixel-Verschiebung in Phasenkodierrichtung. Bei den dichtegewichteten Daten tritt neben einer starken Verschiebung zusätzlich eine sichtbare Verzerrung auf, welche zu einer Verschmierung im gesamten Bild führt und den Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz stark vermindert. Zusätzlich ändert sich die Verzerrung über die Zeitserie hinweg. Durch diese Dynamik kommt es somit zu einer starken Verminderung des tSNR. Mit der DORK-Korrektur wird die Verschiebung in den kartesischen und dichtegewichteten Bildern rückgängig gemacht. Zudem findet im dichtegewichteten Fall auch eine Korrektur der Verzerrungen statt, was zu einer sichtbaren Kontrastzunahme führt.

Abb. 7.10 zeigt die jeweils in den drei Raumrichtungen detektierte Bewegung für die entspre-

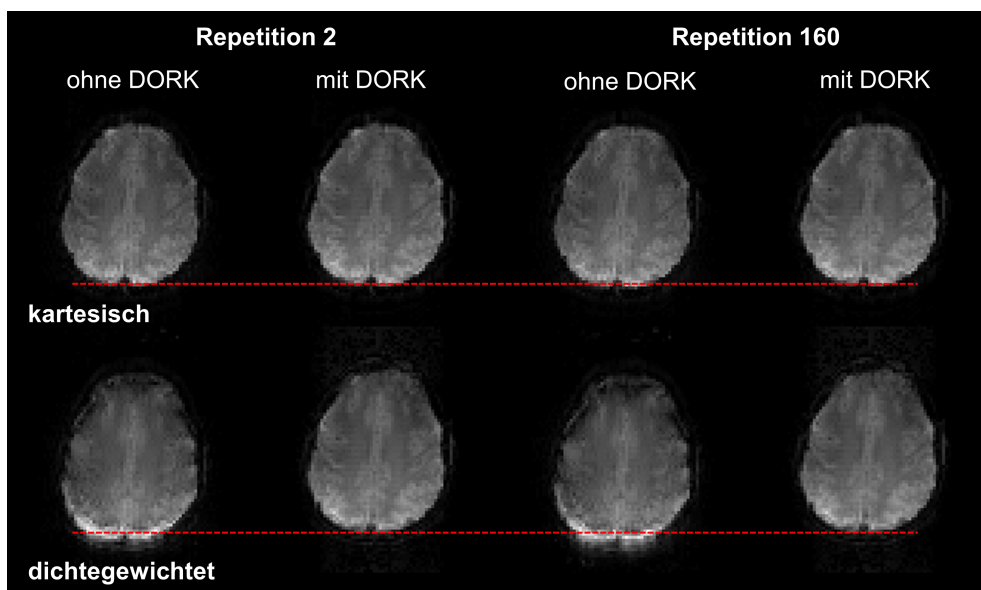
chenden Zeitserien. Nach DORK-Korrektur liegt die in Phasenkodierrichtung detektierte Bewegung unter den Abweichungen in Auslese- und Schichtrichtung. Die Ergebnisse demonstrieren auch, dass die vor der DORK-Korrektur detektierte Verschiebung tatsächlich nur zu einem minimalen Anteil auf tatsächliche Probandenbewegung zurückzuführen ist, sondern vor allem durch einen Phasendrift verursacht wird.

Eine Rekonstruktion der in Kapitel 6 verwendeten Daten unter Einbeziehung der DORK-Korrektur führt zu einer signifikanten Verbesserung der mit Dichtegewichtung detektierten Aktivierung. In Abb. 7.11 sind die statistischen z-Werte der Fixed Effects Gruppen-Analyse „*Dichtegewichtung mit DORK > Dichtegewichtung ohne DORK*“ dargestellt. Im gesamten relevanten Handknopf-Areal ist dabei eine Verbesserung beobachtbar. Umgekehrt finden sich für die Analyse „*Dichtegewichtung mit DORK < Dichtegewichtung ohne DORK*“ keine signifikanten Bereiche. Die Analyse der kartesischen Daten zeigt im gesamten Gehirn weder signifikante Verbesserungen noch Verschlechterungen bei Verwendung der DORK-Korrektur. Dies bestätigt die Vermutung, dass eine lediglich lineare Verschiebung in Phasenkodierrichtung bei kartesischen Aufnahmen schon durch die Vorverarbeitung im Rahmen der fMRI-Auswertung gut korrigiert werden kann.

Bereits bei den in dieser Studie verwendeten relativ kurzen Gesamtaufnahmedauern zeigen sich somit mit der DORK-Korrektur Verbesserungen in der dichtegewichteten Rekonstruktion. Für wie in Abb. 7.8 und Abb. 7.9 gezeigte Resting State-Aufnahmen, insbesondere für dichtegewichtete Zeitserien mit langer Aufnahmezeit, kann daher ebenfalls von einer Verbesserung der detektierten Aktivierung durch die DORK-Korrektur ausgegangen werden.

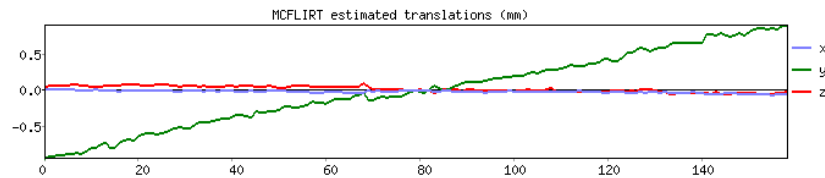


(a) Schicht 2

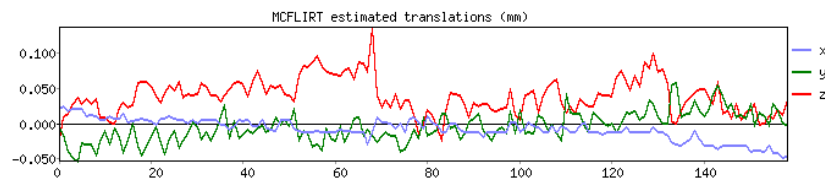


(b) Schicht 30

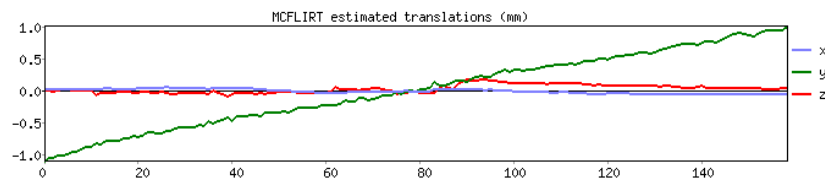
Abb. 7.9.: Illustration der Daten, deren Phasenverlauf in Abb. 7.8 gezeigt ist, mit und ohne DORK-Korrektur für zwei Schichten. Im kartesischen Fall (jeweils oben) gleicht die DORK-Korrektur eine leichte Verschiebung in Phasenkodierrichtung (anterior-posterior) aus. Im dichtegewichteten Fall (jeweils unten) findet ohne Korrektur neben einer starken Verschiebung zusätzlich eine sichtbare Verzerrung in Phasenkodierrichtung statt, die den Kontrast zwischen weißer und grauer Substanz verschwächt und deren Gestalt sich während der Zeitserie zusätzlich verändert. Durch die DORK-Korrektur werden sowohl Verschiebung als auch Verzerrung rückgängig gemacht.



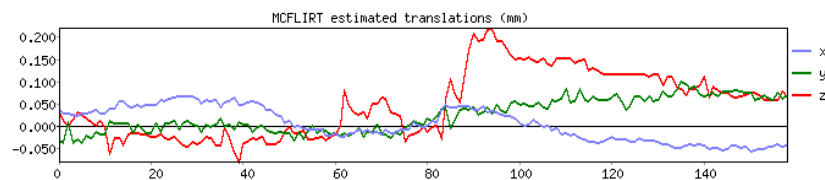
(a) dichtegewichtet ohne DORK



(b) dichtegewichtet mit DORK



(c) kartesisch ohne DORK



(d) kartesisch mit DORK

Abb. 7.10.: Von mcflirt [74] detektierte Verschiebung in den drei Raumrichtungen für dichtegewichtete und kartesische Anteile der Zeitserie in Abb. 7.8 ohne und mit DORK-Korrektur. Nach der DORK-Korrektur ist die Verschiebung in Phasenkodierrichtung (y) in beiden Fällen stark reduziert. Verschiebungen in Auslese- (x) und Schichtrichtung (z) bleiben wie erwartet von der Korrekturmethode unbeeinflusst.

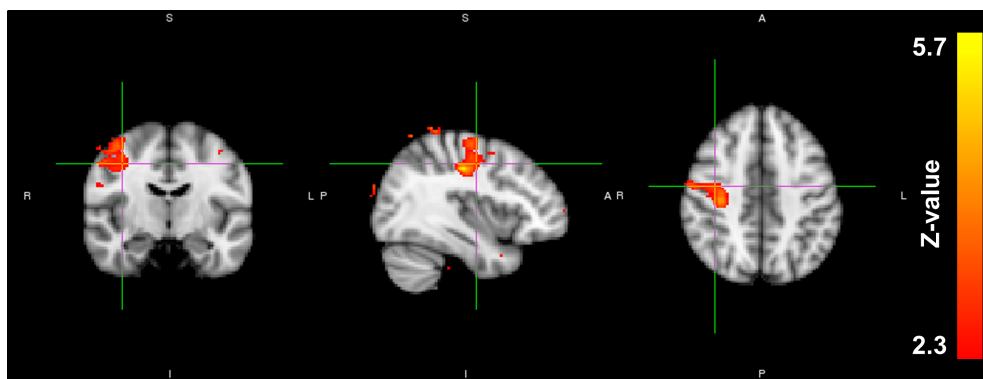


Abb. 7.11.: Eine Korrektur der in Kapitel 6 verwendeten Daten mit dem DORK-Verfahren führt zu einer signifikant stärker detektierten Aktivierung für die dichtegewichteten Aufnahmen im Handknopf-Areal. Gezeigt ist der z-Wert des Vergleichs *Dichtegewichtung mit DORK* > *Dichtegewichtung ohne DORK*. Für den umgekehrten Fall finden sich keine signifikanten Areale. Bei den kartesischen Daten führt DORK zu keinen signifikanten Auswirkungen.

8. Zusammenfassung und Ausblick

Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) stellt bei modernen Bildgebungstechniken in der Magnetresonanztomographie heutzutage oftmals die entscheidende Limitation dar. Eine Verbesserung durch Modifikation der Hardware ist kostspielig und führt meistens zu einer Verstärkung anderer Probleme, wie zum Beispiel erhöhte Energiedeposition ins Gewebe [68, 126]. Im Gegensatz dazu ist die Dichtegewichtung eine Methode, die eine SNR-Erhöhung durch Modifikation der Aufnahmetechnik ermöglicht [42, 43]. In der MR-Bildgebung erfolgt oftmals eine retrospektive Filterung des aufgenommenen Signalverlaufs, beispielsweise zur Artefaktreduktion. Damit einhergehend findet eine Veränderung der Modulationstransferfunktion (MTF) bzw. ihrer Fouriertransformierten, der räumlichen Antwortfunktion (SRF), statt. Optimales SNR wird nach dem Matched Filter-Theorem [49, 131] erzielt, wenn die nachträgliche Filterung dem aufgenommenen Signalverlauf proportional ist. Dies steht dem Ziel der Artefaktreduktion entgegen. Bei Dichtegewichtung steht durch nicht-kartesische Abtastung des k -Raums mit der k -Raum-Dichte ein zusätzlicher Freiheitsgrad zur Verfügung. Dieser ermöglicht es, im Falle eines konstanten Signalverlaufs eine gewünschte MTF ohne Filterung zu erreichen [39, 42, 43]. Bei veränderlichem Signalverlauf kann ein SNR Matched Filter angewendet werden, dessen negative Einflüsse auf die MTF durch Dichtegewichtung kompensiert werden [49, 168]. Somit ermöglicht Dichtegewichtung eine vorgegebene MTF und gleichzeitig ein optimales SNR. Einschränkungen in der klinischen Anwendung durch Einfaltungsartefakte, die durch unterabgetastete k -Raum-Bereiche verursacht werden, können durch den mittlerweile routinemäßigen Einsatz von Mehrkanalspulen mit parallelen Bildgebungstechniken vermieden werden [39].

In der vorliegenden Arbeit wurde Dichtegewichtung erstmals bei den schnellen Multi-Echo-Sequenzen Turbo-Spin-Echo und Echoplanar-Bildgebung angewendet. Im Gegensatz zu früheren Implementierungen [2, 32, 39, 42, 43, 47, 48, 146] muss hier der Signalabfall durch T_2 - bzw. T_2^* -Relaxation berücksichtigt werden. Dies führt dazu, dass eine dichtegewichtete Verteilung, die prospektiv berechnet wird, nur bei einer Relaxationszeit optimal ist. Bei Geweben mit abweichenden Relaxationszeiten können sich wie auch bei den kartesischen Varianten dieser Sequenzen Änderungen an SRF und SNR ergeben [22, 23, 33]. Durch die geänderte k -Raum-Verteilung können sich die jeweiligen Auswirkungen jedoch von der kartesischen Bildgebung unterscheiden.

Die Implementierung der Dichtegewichtung bei der Turbo-Spin-Echo-Sequenz [168] wurde

anhand der Gehirn-Bildgebung mit Reverse Centric-Aufnahmeschema demonstriert. Hier ist in der Regel eine für das SNR ungünstige Filterung zur Unterdrückung von Gibbs-Artefakten erforderlich. Durch Dichtegewichtung konnte in diesem Szenario ein durchschnittlicher SNR-Gewinn von 43 % gegenüber der kartesischen Variante erzielt werden. Diese Steigerung ermöglicht es, die Messzeit der dichtegewichteten Aufnahme gegenüber der kartesischen Aufnahme zu halbieren, wobei das SNR mit der doppelt so langen kartesischen Aufnahme vergleichbar bleibt. Gleichzeitig blieb der visuelle Gesamteindruck zwischen beiden Aufnahmen vergleichbar. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich die im Gehirn auftretenden T_2 -Zeiten zum großen Teil nur sehr wenig von der zur Berechnung der dichtegewichteten k-Raum-Verteilung verwendeten T_2 -Zeit unterscheiden. Dadurch ist die durch T_2 -Variation auftretende Änderung der MTF für verschiedene Gewebe und somit die Änderung des Bildeindrucks gering.

Bei der Echoplanar-Bildgebung ergibt sich schon im kartesischen Fall ein erhöhter Nachverarbeitungsaufwand gegenüber anderen Sequenzen. So machen Hardware-Einflüsse und Feldinhomogenitäten eine Korrektur von Ghosts und geometrischen Artefakten erforderlich [7]. Die Ghost-Korrektur kann bei der Dichtegewichtung identisch zum kartesischen Fall durchgeführt werden. Der Einfluss von Inhomogenitäten ist bei der Dichtegewichtung aber wesentlich komplizierter. In der EPI führt eine in einem isolierten Voxel wirkende Inhomogenität zu einem linearen Phasenanstieg über die Zeitdauer des Echozugs. Bei kartesischer Abtastung besteht ein linearer Zusammenhang zwischen k-Raum-Position und Aufnahmezeitpunkt. Nach dem Fourier-Shift-Theorem führt dies zu einer einfachen Verschiebung des Voxels im Bild. Durch eine Variation der Inhomogenitäten über das Objekt kommt es also im Bild zu gestauchten oder gestreckten Bereichen. Bei der dichtegewichteten Aufnahme ist der lineare Zusammenhang zwischen k-Raum-Position und Aufnahmezeitpunkt nicht mehr gegeben, weshalb eine Inhomogenität hier zu einer Verformung der Voxel-SRF führt, welche je nach Inhomogenitätsstärke unterschiedlich ausfällt [172]. Eine vollständige Korrektur dieser Verzerrungen konnte mit einem Conjugate Phase-Verfahren erreicht werden [96].

Die dichtegewichtete Implementierung der EPI ermöglichte schon bei einem sehr kurzen Echozug eine SNR-Steigerung um 14 % [167], bei im Vergleich zur kartesischen Aufnahme identischer Echozeit. Bei längeren Echozügen oder Echozeitvariation ist eine deutlich höhere Steigerung möglich [169]. Anhand einer fMRI-Fingertapping-Studie konnte demonstriert werden, dass die SNR-Steigerung auch zu einer signifikant erhöhten Aktivierungsdetektion in Teilen der Hirnareale führt, die bei der Fingerbewegung involviert sind [167]. Bei fMRI-Aufnahmen ist neben dem SNR im Bild auch das temporale SNR, also das SNR über die gesamte Zeitserie entscheidend. Dieses wird neben dem thermischen Rauschen auch durch physiologisches Rauschen bestimmt [85, 145]. Da die Dichtegewichtung keinen Einfluss auf das physiologische Rauschen hat, fällt der Gewinn des temporalen SNR kleiner aus als der räumliche SNR-Vorteil. Zur Optimierung und genaueren Untersuchung dieses Zusam-

menhangs sind weitere Studien erforderlich. Insbesondere bietet sich eine Untersuchung der Dichtegewichtung in einer Resting State fMRI-Studie an, um den Vorteil, der bisher in motorischen Arealen nachgewiesen wurde, auch in anderen kognitiven Netzwerken zu verifizieren.

Um eine Conjugate Phase-Korrektur durchführen zu können, muss die räumliche Verteilung der Feldinhomogenitäten bekannt sein. Dies erfordert zusätzlich zur eigentlichen EPI-Aufnahme die Aufnahme einer sogenannten Fieldmap. Hierzu mussten bisher zeitaufwendige Gradienten-Echo-Aufnahmen durchgeführt werden [76, 133]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Verfahren entwickelt, welches es erlaubt, eine Fieldmap aus einer EPI-basierten Technik zu gewinnen. Diese als PLACE bezeichnete Methode [160] macht sich die Phasendifferenz aus zwei hintereinander aufgenommenen und im k-Raum gegeneinander verschobenen EPI-Aufnahmen zunutze. Diese Aufnahme kann im Vergleich zu Gradienten-Echo-basierten Fieldmapping-Techniken sehr zeitsparend erfolgen. EPI-basierte Verschiebungskarten sind durch Inhomogenitätseinflüsse verzerrt und können daher normalerweise nicht zur Conjugate Phase-Korrektur verwendet werden, weil hierzu eine verzerrungsfreie Fieldmap erforderlich ist. Die entwickelte PREFICS-Methode überführt mittels bi-linearer Interpolation und anschließender Vorzeicheninversion die EPI-Verschiebungskarte durch Anwendung auf sich selbst in den unverzerrten Gradienten-Echo-Raum und ermöglicht somit die Kombination mit Conjugate Phase-Techniken [172].

Die Anwendung von PLACE und PREFICS an Patienten wird in der Praxis durch Atemeinflüsse erschwert. Trotz der relativen Entfernung zur Lunge führen Änderung von Lungenvolumen und Sauerstoffgehalt während des Atemzyklus zu Suszeptibilitätsänderungen in den betreffenden Schichten, die sich auf die Bildphase auswirken [123, 148]. Da die PLACE-Technik eine Verschiebungskarte aus der Phasendifferenz zweier Aufnahmen ermittelt, kann dies zu Fehlern in der Erstellung der Karte führen [173], welche in bisher durchgeführten Studien noch nicht untersucht wurden [29, 89–91, 132, 144, 160]. In einer Probandenstudie wurde im Rahmen dieser Arbeit gezeigt, dass der Fehler mit zunehmendem Abstand der betroffenen Hirnschichten von der Lunge abnimmt und dass durch kurzes Atemanhalten während der Aufnahme der PLACE-Daten eine Reduktion des Fehlers um den Faktor drei erfolgen kann. Die Qualität von veratmet aufgenommenen Daten kann durch Mittelung mehrerer Aufnahmen und durch eine retrospektive Phasenkorrektur („dynamic off-resonance in k-space“, DORK, [115, 116]) gesteigert werden.

Die DORK-Korrektur kann auch eingesetzt werden, um durch Gradientenerwärmung oder äußere Störungen hervorgerufene Phaseneinflüsse in langen EPI-Zeitserien zu korrigieren [30, 36, 83]. Erste im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Untersuchungen an kartesischen und dichtegewichteten Datensätzen zeigen, dass durch dieses Verfahren die geometrische Korrektur verbessert werden kann, was bei dichtegewichteten Daten zu einem weiter gesteigerten Vorteil bei der Aktivierungsdetektion in fMRI-Experimenten führt.

Weiterhin zeigen erste Simulationen, dass mit iterativen Berechnungsverfahren [38, 79, 134] durch globale Optimierung der dichtegewichteten Trajektorie unter Randbedingungen eine signifikante Steigerung des dichtegewichteten SNR-Vorteils gegenüber dem bisher verwendeten Algorithmus erzielt werden kann. Es ist zu erwarten, dass sich zusammen mit der angesprochenen Phasenkorrektur gegenüber den bisherigen Implementierungen in Zukunft hier eine weitere Steigerung, insbesondere bei der fMRI, erreichen lässt.

Abgesehen von den im Rahmen dieser Arbeit genauer evaluierten Untersuchungsmethoden sind für die Dichtegewichtung bei Multi-Echo-Sequenzen noch weitere Anwendungen denkbar. Bei der Turbo-Spin-Echo-Bildgebung wäre hierbei zum Beispiel eine Evaluation der Dichtegewichtung bei der Magnetresonanztomographie [87] interessant, bei der die Darstellung gestauter Gallenwege mit langer T_2 -Relaxationszeit in einem langen Echozug nach nur einem Anregungspuls erfolgt. Im Hinblick auf die Trajektorienoptimierung mittels iterativer Verfahren [134] bietet sich eine Kombination der Dichtegewichtung mit Turbo-Spin-Echo-Varianten an, die zur Reduktion der Energiedeposition variable Refokussierungs-Flipwinkel verwenden, z.B. TRAPS oder Hyperechos [60, 62]. Die dabei auftretenden Signalvariationen könnten mit einer dichtegewichteten k-Raum-Abtastung kompensiert werden.

In der Echoplanar-Bildgebung kann die Dichtegewichtung genutzt werden, um durch kürzere Echozeiten Intravoxeldephasierungen zu reduzieren. Hier kann die Dichtegewichtung möglicherweise eine Alternative zu artefaktanfälligen Partial Fourier- [18, 175] oder oftmals mit einer Messzeitverlängerung einhergehenden z-Shimming-Techniken [37, 64, 65, 140] bieten. Weiterhin ist eine Kombination mit in den letzten Jahren immer häufiger zum Einsatz kommenden Methoden der Mehrschichtanregung [34, 35, 137] denkbar, deren Anwendung unabhängig von einer bei Dichtegewichtung erforderlichen Änderung der Phasenkodierabstände erfolgen kann. Noch nicht untersucht wurde die Dichtegewichtung bei Spin-Echo-EPI-Sequenzen, die in der Regel bei diffusionsgewichteter Bildgebung zum Einsatz kommen. Ebenfalls erfolgversprechend ist die Anwendung von Dichtegewichtung in der 3D-Bildgebung. Durch dichtegewichtete Abtastung der zweiten vorhandenen Phasenkodierrichtung ist hier mit einem zusätzlichen SNR-Gewinn zu rechnen [48, 161].

Die Dichtegewichtung konnte erfolgreich auf die Multi-Echo-Sequenzen Turbo-Spin-Echo und Echoplanar-Bildgebung übertragen und signifikante SNR-Vorteile der dichtegewichteten Implementierungen gegenüber den kartesischen Varianten mit ansonsten identischen Messparametern nachgewiesen werden. Erste Ergebnisse einer zusätzlichen EPI-Phasenkorrektur [114, 116] und iterativer Trajektorien-Optimierung [134] versprechen für die Zukunft eine Steigerung der bereits erzielten Ergebnisse. Zusätzlich sind weitere erfolgversprechende Anwendungen und Kombinationen mit bereits etablierten Methoden denkbar. Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Verfahren zur schnellen Fieldmap-Erstellung und die gewonnenen Erkenntnisse zum Einfluss der Atmung auf die Fieldmap-Qualität können sich auch in Anwendungsgebieten abseits der Dichtegewichtung als nützlich erweisen.

9. Summary

Magnetic resonance imaging (MRI) is often limited by the signal to noise ratio (SNR). In standard Cartesian acquisition methods, the SNR can be improved by applying a so-called matched filter [49, 131] to the acquired raw data, which correlates with the anticipated signal profile. Unfortunately, this filter changes the spatial response function (SRF), which characterizes the imaging properties of the imaging method, in an undesired way. For example, a matched filter often amplifies undesired image artifacts and is thus normally omitted. In contrast, filters which change the SRF are typically applied, e.g., for artifact reduction. These however do not provide an optimal SNR. Density weighting [42, 43] is a method which allows a desired SRF and an optimal SNR at the same time. This is achieved by introducing a new degree of freedom to the SRF; the density of the acquisition steps in k-space [49, 168].

In this work, density weighting was adapted to turbo spin echo (TSE) and echo planar imaging (EPI). In contrast to earlier implementations of density weighting, signal relaxation has to be taken into consideration with these multi-echo sequences. As a result, the desired SRF and SNR are only obtained for one prospectively determined relaxation time. For deviating relaxation times, changes in SRF and SNR may occur.

In density weighted TSE brain imaging, an average SNR gain of 43 % over Cartesian imaging could be achieved for the chosen sequence parameters. The density weighted acquisition was optimized for the T_2 relaxation time of white matter. Since the relaxation times of most other tissues in the brain did not significantly differ, the overall visual impression of density weighted and Cartesian images was identical. The achieved SNR gain could be used to halve the acquisition time of the density weighted implementation [168].

Density weighted EPI is especially prone to geometric distortions caused by inhomogeneities of the main magnetic field. The distortions could be successfully corrected with a conjugate phase method [96]. For these methods, a time-consuming acquisition of a so-called field map is typically required [133]. A method could be developed which greatly reduces the field map acquisition time to a few seconds [172]. It was found that phase changes caused by respiration influence the field map accuracy of this and similar methods. A significantly higher accuracy could be achieved by an acquisition under breath-hold or by retrospective phase correction or averaging [173].

It was demonstrated in an fMRI group study that an average SNR gain of 14 % for density weighted EPI resulted in an increased detection power in the activated brain areas [167].

First results involving additional EPI phase correction [114, 116] and iterative k-space sampling optimization [134] demonstrate further improvements of density weighted imaging with multi-echo sequences.

A. Bibliographie

A.1. Literaturverzeichnis

- [1] Ackerman, J. J., Grove, T. H., Wong, G. G., Gadian, D. G. und Radda, G. K. "Mapping of metabolites in whole animals by ^{31}P NMR using surface coils." *Nature* 283 (1980), S. 167–70.
- [2] Adalsteinsson, E., Star-Lack, J., Meyer, C. H. und Spielman, D. M. "Reduced spatial side lobes in chemical-shift imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 42 (1999), S. 314–323.
- [3] Ahn, C. B. und Cho, Z. H. "A new phase correction method in NMR imaging based on autocorrelation and histogram analysis." *IEEE transactions on medical imaging* 6 (1987), S. 32–36.
- [4] Atlas, S. W. *Magnetic Resonance Imaging Of The Brain And Spine, Band 1*. Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine Bd. 1. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- [5] Bandettini, P. A., Jesmanowicz, A., Wong, E. C. und Hyde, J. S. "Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain." *Magnetic Resonance in Medicine* 30 (1993), S. 161–173.
- [6] Beer, M. "Cardiac spectroscopy: techniques, indications and clinical results." *European radiology* 14 (2004), S. 1034–1047.
- [7] Bernstein, M. A., King, K. F. und Zhou, X. J. *Handbook of MRI pulse sequences*. Elsevier, 2004.
- [8] Bernstein, M. A., Huston, J. und Ward, H. A. "Imaging artifacts at 3.0T." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 24 (2006), S. 735–746.
- [9] Blackman, R. B. und Tukey, J. W. *Measurements of Power Spectra: From the Point of View of Communications Engineering*. Dover Publications, 1958.
- [10] Blaimer, M., Breuer, F., Mueller, M., Heidemann, R. M., Griswold, M. A. und Jakob, P. M. "SMASH, SENSE, PILS, GRAPPA - How to Chose the Optimal Method". *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 15 (2004), S. 223–236.
- [11] Bloch, F. "Nuclear induction". *Physical review* 70 (1946), S. 460–474.
- [12] Bos, I. C. van den, Hussain, S. M., Krestin, G. P. und Wielopolski, P. A. "Liver imaging at 3.0 T: diffusion-induced black-blood echo-planar imaging with large anatomic volumetric coverage as an alternative for specific absorption rate-intensive echo-train spin-echo sequences: feasibility study." *Radiology* 248 (2008), S. 264–271.

- [13] Brooker, H. R., Mareci, T. H. und Mao, J. T. "Selective Fourier transform localization." *Magnetic Resonance in Medicine* 5 (1987), S. 417–433.
- [14] Buonocore, M. H. und Gao, L. "Ghost artifact reduction for echo planar imaging using image phase correction." *Magnetic Resonance in Medicine* 38 (1997), S. 89–100.
- [15] Buxton, R. B. *An Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques*. Cambridge University Press, 2002.
- [16] Carr, H. und Purcell, E. "Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments". *Physical Review* 94 (1954), S. 630–638.
- [17] Chen, D. Q., Marr, R. B. und Lauterbur, P. C. "Reconstruction from NMR data acquired with imaging gradients having arbitrary time dependence." *IEEE transactions on medical imaging* 5 (1986), S. 162–164.
- [18] Chen, N.-K., Oshio, K. und Panych, L. P. "Improved image reconstruction for partial Fourier gradient-echo echo-planar imaging (EPI)." *Magnetic Resonance in Medicine* 59 (2008), S. 916–924.
- [19] Chen, N.-K. und Wyrwicz, A. M. "Removal of EPI Nyquist ghost artifacts with two-dimensional phase correction." *Magnetic Resonance in Medicine* 51 (2004), S. 1247–1253.
- [20] Chung, J., In, M., Oh, S. und Zaitsev, M. "An improved PSF mapping method for EPI distortion correction in human brain at ultra high field (7T)". *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 24 (2011), S. 179–190.
- [21] Clare, S., Francis, S., Morris, P. G. und Bowtell, R. "Single-shot T2(*) measurement to establish optimum echo time for fMRI: studies of the visual, motor, and auditory cortices at 3.0 T." *Magnetic Resonance in Medicine* 45 (2001), S. 930–933.
- [22] Constable, R. T. und Gore, J. C. "The loss of small objects in variable TE imaging: implications for FSE, RARE, and EPI." *Magnetic Resonance in Medicine* 28 (1992), S. 9–24.
- [23] Constable, R., Anderson, A., Zhong, J. und Gore, J. "Factors influencing contrast in fast spin-echo MR imaging". *Magnetic resonance imaging* 10 (1992), S. 497–511.
- [24] Cooley, J. und Tukey, J. "An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series". *Mathematics of computation* (1965), S. 297–301.
- [25] Deichmann, R., Josephs, O., Hutton, C., Corfield, D. R. und Turner, R. "Compensation of susceptibility-induced BOLD sensitivity losses in echo-planar fMRI imaging." *NeuroImage* 15 (2002), S. 120–135.
- [26] Deichmann, R., Gottfried, J., Hutton, C. und Turner, R. "Optimized EPI for fMRI studies of the orbitofrontal cortex". *NeuroImage* 19 (2003), S. 430–441.
- [27] Dietrich, O., Biffar, A., Baur-Melnyk, A. und Reiser, M. F. "Technical aspects of MR diffusion imaging of the body." *European journal of radiology* 76 (2010), S. 314–322.
- [28] Donahue, K. M., Van Kylen, J., Guven, S., El-Bershawi, A., Luh, W.-M., Bandettini, P. A., Cox, R. W. u. a. "Simultaneous gradient-echo/spin-echo EPI of graded ischemia in human skeletal muscle". *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 8 (1998), S. 1106–1113.

- [29] Dragonu, I., Senneville, B. D. de, Quesson, B., Moonen, C. und Ries, M. "Real-time geometric distortion correction for interventional imaging with echo-planar imaging (EPI)." *Magnetic Resonance in Medicine* 61 (2009), S. 994–1000.
- [30] Durand, E., Moortele, P. F. van de, Pachot-Clouard, M. und Le Bihan, D. "Artifact due to B(0) fluctuations in fMRI: correction using the k-space central line." *Magnetic Resonance in Medicine* 46 (2001), S. 198–201.
- [31] Edelstein, W. A., Hutchison, J. M., Johnson, G. und Redpath, T. "Spin warp NMR imaging and applications to human whole-body imaging." *Physics in medicine and biology* 25 (1980), S. 751–756.
- [32] Elgavish, R. A. und Twieg, D. B. "Improved depiction of small anatomic structures in MR images using Gaussian-weighted spirals and zero-filled interpolation." *Magnetic resonance imaging* 21 (2003), S. 103–112.
- [33] Farzaneh, F., Riederer, S. J. und Pelc, N. J. "Analysis of T2 limitations and off-resonance effects on spatial resolution and artifacts in echo-planar imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 14 (1990), S. 123–139.
- [34] Feinberg, D. A., Reese, T. G. und Wedeen, V. J. "Simultaneous echo refocusing in EPI." *Magnetic Resonance in Medicine* 48 (2002), S. 1–5.
- [35] Feinberg, D. A., Moeller, S., Smith, S. M., Auerbach, E., Ramanna, S., Gunther, M., Glasser, M. F. u. a. "Multiplexed echo planar imaging for sub-second whole brain FMRI and fast diffusion imaging." *PLOS ONE* 5 (2010), e15710.
- [36] Foerster, B. U., Tomasi, D. und Caparelli, E. C. "Magnetic field shift due to mechanical vibration in functional magnetic resonance imaging". *Magnetic Resonance in Medicine* 54 (2005), S. 1261–1267.
- [37] Frahm, J., Merboldt, K. D. und Hänicke, W. "Direct FLASH MR imaging of magnetic field inhomogeneities by gradient compensation." *Magnetic Resonance in Medicine* 6 (1988), S. 474–480.
- [38] Frank, M. und Wolfe, P. "An algorithm for quadratic programming". *Naval research logistics quarterly* 32 (1956), S. 294–301.
- [39] Geier, O. M., Hahn, D. und Köstler, H. "Parallel acquisition for effective density weighted imaging: PLANED imaging". *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 20 (2007), S. 19–25.
- [40] Gibbs, J. "Fourier's series". *Nature* 59 (1899), S. 200.
- [41] Greiser, A. "Dichte-gewichtete Phasenkodierung zur effizienten k-Raumabtastung in der NMR-Bildgebung". Dissertation. Universität Würzburg, 2003.
- [42] Greiser, A., Haase, A. und Kienlin, M. von. "Improved cardiac sodium MR imaging by density-weighted phase-encoding." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 21 (2005), S. 78–81.
- [43] Greiser, A. und Kienlin, M. von. "Efficient k-space sampling by density-weighted phase-encoding." *Magnetic Resonance in Medicine* 50 (2003), S. 1266–1275.
- [44] Griswold, M., Jakob, P., Nittka, M., Goldfarb, J. W. und Haase, A. "Partially parallel imaging with localized sensitivities (PILS)". *Magnetic ...* 44 (2000), S. 602–609.

- [45] Griswold, M. A., Jakob, P. M., Heidemann, R. M., Nittka, M., Jellus, V., Wang, J., Kiefer, B. u. a. "Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA)". *Magnetic Resonance in Medicine* 47 (2002), S. 1202–1210.
- [46] Gutberlet, M. "K-Raum Symmetrie und Dichtegewichtete Bildgebung: Optimierung der Magnetresonanz-Bildgebung hinsichtlich Signal-zu-Rauschverhältnis, Abbildungsqualität und Messzeit". Dissertation. Universität Würzburg, 2010.
- [47] Gutberlet, M., Roth, A., Hahn, D. und Köstler, H. "Improved 3D MR imaging using virtual coil deconvolution for effective density weighted imaging (VIDED)". In: *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 18. Stockholm, 2010, S. 2491.
- [48] Gutberlet, M., Roth, A., Hahn, D. und Köstler, H. "Optimized density-weighted imaging for dynamic contrast-enhanced 3D-MR mammography." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 33 (2011), S. 328–339.
- [49] Gutberlet, M., Geier, O., Stäb, D., Ritter, C., Beer, M., Hahn, D. und Köstler, H. "SNR-optimized myocardial perfusion imaging using parallel acquisition for effective density-weighted saturation recovery imaging." *Magnetic resonance imaging* 28 (2010), S. 341–350.
- [50] Haacke, E. M., Brown, R. W., Thompson, M. R. und Venkatesan, R. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. Wiley, 1999.
- [51] Haase, A., Frahm, J., Matthaei, D., Hänicke, W. und Merboldt, K.-D. "FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip-angle pulses". *Journal of magnetic resonance* 67 (1986), S. 258–266.
- [52] Hahn, E. "Spin echoes". *Physical Review* 80 (1950), S. 580–594.
- [53] Hanson, L. "Is quantum mechanics necessary for understanding magnetic resonance?" *Concepts in Magnetic Resonance Part A* (2008), S. 329–340.
- [54] Harris, F. "On the use of windows for harmonic analysis with the discrete Fourier transform". *Proceedings of the IEEE* 66 (1978), S. 51–83.
- [55] Heid, O. "Method for the phase correction of nuclear magnetic resonance signals". Patent US 6043651. 2000.
- [56] Heidemann, R. M., Griswold, M. A., Haase, A. und Jakob, P. M. "VD-AUTO-SMASH imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 45 (2001), S. 1066–74.
- [57] Hennessy, J. L. und Patterson, D. A. *Computer Architecture: A Quantitative Approach*. Elsevier, 2012.
- [58] Hennig, J. "Multiecho imaging sequences with low refocusing flip angles". *Journal of Magnetic Resonance* 78 (1988), S. 397–407.
- [59] Hennig, J., Nauerth, A. und Friedburg, H. "RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR." *Magnetic Resonance in Medicine* 3 (1986), S. 823–833.
- [60] Hennig, J. und Scheffler, K. "Hyperechoes". *Magnetic Resonance in Medicine* 46 (2001), S. 6–12.
- [61] Hennig, J., Weigel, M. und Scheffler, K. "Calculation of flip angles for echo trains with predefined amplitudes with the extended phase graph (EPG)-algorithm: principles and applications to hyperecho and TRAPS sequences." *Magnetic Resonance in Medicine* 51 (2004), S. 68–80.

- [62] Hennig, J., Weigel, M. und Scheffler, K. "Multiecho sequences with variable re-focusing flip angles: optimization of signal behavior using smooth transitions between pseudo steady states (TRAPS)." *Magnetic Resonance in Medicine* 49 (2003), S. 527–535.
- [63] Hoge, W. S., Tan, H. und Kraft, R. A. "Robust EPI Nyquist ghost elimination via spatial and temporal encoding." *Magnetic Resonance in Medicine* 64 (2010), S. 1781–1791.
- [64] Hoge, W. S., Kraft, R. A., Stern, E. und Pan, H. "A method for z-shim compensated EPI-bold imaging in a single shot". In: *2013 IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging*. IEEE, 2013, S. 338–341.
- [65] Hoge, W. S., Pan, H., Tan, H., Stern, E. und Kraft, R. A. "Efficient single-shot Z-shim EPI via spatial and temporal encoding". In: *2011 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*. IEEE, 2011, S. 1565–1568.
- [66] Horst, R. *Nichtlineare Optimierung*. Carl Hanser Verlag, 1979.
- [67] Hoult, D. I., Chen, C. N. und Sank, V. J. "Quadrature detection in the laboratory frame." *Magnetic Resonance in Medicine* 1 (1984), S. 339–353.
- [68] Hoult, D. I., Chen, C. N. und Sank, V. J. "The field dependence of NMR imaging. II. Arguments concerning an optimal field strength." *Magnetic Resonance in Medicine* 3 (1986), S. 730–46.
- [69] In, M.-H. und Speck, O. "Highly accelerated PSF-mapping for EPI distortion correction with improved fidelity." *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 25 (2012), S. 183–92.
- [70] In, M.-H., Posnansky, O., Beall, E. B., Lowe, M. J. und Speck, O. "An Extended PSF Mapping Method for Distortion Correction in DW-EPI with Both Forward and Reverse Phase-Encoding Polarity at UHF". In: *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 21. 2013, S. 3770.
- [71] Jackson, J., Meyer, C., Nishimura, D. und Macovski, A. "Selection of a convolution function for Fourier inversion using gridding." *IEEE Transactions on Medical Imaging* 10 (1991), S. 473–478.
- [72] Jakob, P. M., Griswold, M. A., Edelman, R. R. und Sodickson, D. K. "AUTO-SMASH: A self-calibrating technique for SMASH imaging". *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology, and Medicine* 7 (1998), S. 42–54.
- [73] Jenkinson, M. "Fast, automated, N-dimensional phase-unwrapping algorithm." *Magnetic Resonance in Medicine* 49 (2003), S. 193–197.
- [74] Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M. und Smith, S. "Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images." *NeuroImage* 17 (2002), S. 825–841.
- [75] Jensen, J. E., Drost, D. J., Menon, R. S. und Williamson, P. C. "In vivo brain (31)P-MRS: measuring the phospholipid resonances at 4 Tesla from small voxels." *NMR in Biomedicine* 15 (2002), S. 338–347.
- [76] Jezzard, P. und Balaban, R. S. "Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations." *Magnetic Resonance in Medicine* 34 (1995), S. 65–73.

- [77] Jezzard, P. und Clare, S. "Sources of distortion in functional MRI data." *Human Brain Mapping* 8 (1999), S. 80–85.
- [78] Kellman, P. und McVeigh, E. R. "Ghost artifact cancellation using phased array processing." *Magnetic Resonance in Medicine* 46 (2001), S. 335–43.
- [79] Kirkpatrick, S., Gelatt, C. D. und Vecchi, M. P. "Optimization by simulated annealing." *Science* 220 (1983), S. 671–680.
- [80] Kopietz, R., Albrecht, J., Linn, J., Pollatos, O., Anzinger, A., Wesemann, T., Fesl, G. u. a. "Echo time dependence of BOLD fMRI studies of the piriform cortex." *Klinische Neuroradiologie* 19 (2009), S. 275–82.
- [81] Köstler, H., Beer, M., Landschütz, W., Buchner, S., Sandstede, J., Pabst, T., Kenn, W. u. a. "31P-MR spectroscopy of all regions of the human heart at 1.5 T with acquisition-weighted chemical shift imaging". *RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 173 (2001), S. 1093–1098.
- [82] Krämer, M., Jochimsen, T. H. und Reichenbach, J. R. "Functional magnetic resonance imaging using PROPELLER-EPI." *Magnetic Resonance in Medicine* 68 (2012), S. 140–151.
- [83] Krämer, M. und Reichenbach, J. "Resonance Frequency drifts causing significant image blurring during PROPELLER-EPI magnetic resonance imaging". In: *43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik*. Jena, 2012, P07.
- [84] Krüger, G., Kastrup, A. und Glover, G. H. "Neuroimaging at 1.5 T and 3.0 T: comparison of oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 45 (2001), S. 595–604.
- [85] Krüger, G. und Glover, G. "Physiological noise in oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging". *Magnetic Resonance in Medicine* 46 (2001), S. 631–637.
- [86] Kwee, T. C., Takahara, T., Vermoolen, M. A., Bierings, M. B., Mali, W. P. und Nievelstein, R. A. J. "Whole-body diffusion-weighted imaging for staging malignant lymphoma in children." *Pediatric Radiology* 40 (2010), S. 1592–1602.
- [87] Laubenberger, J., Büchert, M., Schneider, B., Blum, U., Hennig, J. und Langer, M. "Breath-hold projection magnetic resonance-cholangio-pancreaticography (MRCP): a new method for the examination of the bile and pancreatic ducts." *Magnetic Resonance in Medicine* 33 (1995), S. 18–23.
- [88] Liang, Z. P. "A model-based method for phase unwrapping." *IEEE Transactions on Medical Imaging* 15 (1996), S. 893–7.
- [89] Liu, H.-S., Shen, H., Harvey, B. K., Castillo, P., Lu, H., Yang, Y. und Wang, Y. "Post-treatment with amphetamine enhances reinnervation of the ipsilateral side cortex in stroke rats." *NeuroImage* 56 (2011), S. 280–289.
- [90] Lu, H., Leoni, R., Silva, A. C., Stein, E. A. und Yang, Y. "High-field continuous arterial spin labeling with long labeling duration: reduced confounds from blood transit time and postlabeling delay." *Magnetic Resonance in Medicine* 64 (2010), S. 1557–1566.
- [91] Lu, H., Zou, Q., Gu, H., Raichle, M. E., Stein, E. A. und Yang, Y. "Rat brains also have a default mode network." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109 (2012), S. 3979–3984.

- [92] Maclaren, J., Armstrong, B. S. R., Barrows, R. T., Danishad, K. A., Ernst, T., Foster, C. L., Gumus, K. u. a. "Measurement and correction of microscopic head motion during magnetic resonance imaging of the brain." *PLOS ONE* 7 (2012), e48088.
- [93] Maclaren, J., Herbst, M., Speck, O. und Zaitsev, M. "Prospective motion correction in brain imaging: A review." *Magnetic Resonance in Medicine* 69 (2013), S. 621–636.
- [94] Macovski, A. "Volumetric NMR imaging with time-varying gradients." *Magnetic Resonance in Medicine* 2 (1985), S. 29–40.
- [95] Maeda, A., Sano, K. und Yokoyama, T. "Reconstruction by weighted correlation for MRI with time-varying gradients." *IEEE transactions on medical imaging* 7 (1988), S. 26–31.
- [96] Man, L. C., Pauly, J. M. und Macovski, A. "Multifrequency interpolation for fast off-resonance correction." *Magnetic Resonance in Medicine* 37 (1997), S. 785–792.
- [97] Mansfield, P. "Multi-planar image formation using NMR spin echoes". *Journal of Physics C: Solid State Physics* 10 (1977), S. L55–58.
- [98] Mareci, T. H. und Brooker, H. R. "High-resolution magnetic resonance spectra from a sensitive region defined with pulsed field gradients". *Journal of Magnetic Resonance* 57 (1984), S. 157–163.
- [99] Mareci, T. H. und Brooker, H. R. "Essential considerations for spectral localization using indirect gradient encoding of spatial information". *Journal of Magnetic Resonance* 92 (1991), S. 229–246.
- [100] Meiboom, S. und Gill, D. "Modified Spin-Echo Method for Measuring Nuclear Relaxation Times". *Review of Scientific Instruments* 29 (1958), S. 688–691.
- [101] Mohr, P. J., Taylor, B. N. und Newell, D. B. "CODATA Recommended Values of the Fundamental Physical Constants: 2010". *Journal of Physical and Chemical Reference Data* 41 (2012), S. 043109.
- [102] Müller, A. "Korrektur von Artefakten durch Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes B₀ bei der MR Bildgebung mit EPI Sequenzen". Diplomarbeit. Universität Würzburg, 2012.
- [103] Noll, D. C., Meyer, C. H., Pauly, J. M., Nishimura, D. G. und Macovski, A. "A homogeneity correction method for magnetic resonance imaging with time-varying gradients." *IEEE transactions on medical imaging* 10 (1991), S. 629–37.
- [104] Noll, D. C. "Reconstruction techniques for magnetic resonance imaging". Dissertation. Stanford University, 1991.
- [105] Nyquist, H. "Certain topics in telegraph transmission theory". *Proceedings of the IEEE* 90 (2002), S. 280–305.
- [106] Ogawa, S. und Lee, T. M. "Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation". *Magnetic Resonance in Medicine* 18 (1990), S. 9–18.
- [107] Ogawa, S., Lee, T. M., Nayak, A. S. und Glynn, P. "Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields." *Magnetic Resonance in Medicine* 14 (1990), S. 68–78.

- [108] Oh, S.-H., Chung, J.-Y., In, M.-H., Zaitsev, M., Kim, Y.-B., Speck, O. und Cho, Z.-H. "Distortion correction in EPI at ultra-high-field MRI using PSF mapping with optimal combination of shift detection dimension". *Magnetic Resonance in Medicine* 68 (2012), S. 1239–1246.
- [109] Ooi, M. B., Krueger, S., Muraskin, J., Thomas, W. J. und Brown, T. R. "Echo-planar imaging with prospective slice-by-slice motion correction using active markers." *Magnetic Resonance in Medicine* 66 (2011), S. 73–81.
- [110] Parker, D. L. und Gullberg, G. T. "Signal-to-noise efficiency in magnetic resonance imaging". *Medical Physics* 17 (1990), S. 250.
- [111] Parker, D. L., Gullberg, G. T. und Frederick, P. R. "Gibbs artifact removal in magnetic resonance imaging". *Medical Physics* 14 (1987), S. 640–645.
- [112] Pauling, L. "The Oxygen Equilibrium of Hemoglobin and Its Structural Interpretation." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 21 (1935), S. 186–191.
- [113] Peters, A. M., Brookes, M. J., Hoogenraad, F. G., Gowland, P. A., Francis, S. T., Morris, P. G. und Bowtell, R. "T2* measurements in human brain at 1.5, 3 and 7 T." *Magnetic resonance imaging* 25 (2007), S. 748–753.
- [114] Pfeuffer, J. *Magnetic Resonance Method and System to correct Phase Information in MR Images*. 2012.
- [115] Pfeuffer, J., Wang, D. und Triantafyllou, C. "Dynamic Phase Echo-Planar Imaging - Detection and Correction of Dynamic Off-Resonance". In: *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 19. 2011, S. 4577.
- [116] Pfeuffer, J., Van De Moortele, P.-F. F., Ugurbil, K., Hu, X. und Glover, G. H. "Correction of physiologically induced global off-resonance effects in dynamic echo-planar and spiral functional imaging". *Magnetic Resonance in Medicine* 47 (2002), S. 344–353.
- [117] Pohmann, R. und Kienlin, M. von. "Accurate phosphorus metabolite images of the human heart by 3D acquisition-weighted CSI." *Magnetic Resonance in Medicine* 45 (2001), S. 817–826.
- [118] Pohmann, R. "Methoden der orts aufgelösten NMR-Spektroskopie". Dissertation. Universität Würzburg, 1999.
- [119] Pohmann, R. und Scheffler, K. "K-Space Weighted Acquisition for High-Resolution Imaging". In: *Proceedings of the ESMRMB 29th Annual Meeting*. 2012, S. 512.
- [120] Ponder, S. L. und Twieg, D. B. "A novel sampling method for 31P spectroscopic imaging with improved sensitivity, resolution, and sidelobe suppression." *Journal of magnetic resonance Series B* 104 (1994), S. 85–88.
- [121] Pruessmann, K. P., Weiger, M., Börnert, P. und Boesiger, P. "Advances in sensitivity encoding with arbitrary k-space trajectories." *Magnetic Resonance in Medicine* 46 (2001), S. 638–51.
- [122] Pruessmann, K. P., Weiger, M., Scheidegger, M. B. und Boesiger, P. "SENSE: sensitivity encoding for fast MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* 42 (1999), S. 952–62.
- [123] Raj, D., Paley, D. P., Anderson, A. W., Kennan, R. P. und Gore, J. C. "A model for susceptibility artefacts from respiration in functional echo-planar magnetic resonance imaging". *Physics in medicine and biology* 45 (2000), S. 3809–3820.

- [124] Rayleigh, L. "XXXI. Investigations in optics, with special reference to the spectroscope". *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* 8 (1879), S. 261–274.
- [125] Reber, P. J., Wong, E. C., Buxton, R. B. und Frank, L. R. "Correction of off resonance-related distortion in echo-planar imaging using EPI-based field maps." *Magnetic Resonance in Medicine* 39 (1998), S. 328–330.
- [126] Redpath, T. W. "Signal-to-noise ratio in MRI". *The British journal of radiology* 71 (1998), S. 704–707.
- [127] Reeder, S. B., Faranesh, A. Z., Boxerman, J. L. und McVeigh, E. R. "In vivo measurement of T^*2 and field inhomogeneity maps in the human heart at 1.5 T". *Magnetic Resonance in Medicine* 39 (1998), S. 988–998.
- [128] Reimer, P. und Vosschenrich, R. "Contrast agents in MRT. Substance, effects, pharmacology and validity". *Der Radiologe* 44 (2004), S. 273–283.
- [129] Robson, M. D., Gore, J. C. und Constable, R. T. "Measurement of the point spread function in MRI using constant time imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 38 (1997), S. 733–40.
- [130] Roemer, P. B., Edelstein, W. A., Hayes, C. E., Souza, S. P. und Mueller, O. M. "The NMR phased array." *Magnetic Resonance in Medicine* 16 (1990), S. 192–225.
- [131] Rosenfeld, A. und Kak, A. C. *Digital picture processing*. Academic Press, 1982.
- [132] Rotenberg, D., Chiew, M., Ranieri, S., Tam, F., Chopra, R. und Graham, S. J. "Real-time correction by optical tracking with integrated geometric distortion correction for reducing motion artifacts in functional MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* 69 (2013), S. 734–748.
- [133] Schmithorst, V., Dardzinski, B. und Holland, S. "Simultaneous correction of ghost and geometric distortion artifacts in EPI using a multiecho reference scan". *IEEE transactions on medical imaging* 20 (2001), S. 535–539.
- [134] Schneider, D. "Iterative Algorithmen zur optimierten dichtegewichteten k-Raum-Abtastung in der MR-Bildgebung". Bachelorarbeit. Universität Würzburg, 2013.
- [135] Schneider, M. "GPGPU for Accelerated GRAPPA Autocalibration in Magnetic Resonance Imaging". Studienarbeit. Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, 2008.
- [136] Schoenberg, S. O., Dietrich, O. und Reiser, M. F. *Parallel Imaging in Clinical MR Applications*. London: Springer, 2007.
- [137] Setsompop, K., Gagoski, B. A., Polimeni, J. R., Witzel, T., Wedeen, V. J. und Wald, L. L. "Blipped-controlled aliasing in parallel imaging for simultaneous multislice Echo Planar Imaging with reduced g-factor penalty." *Magnetic Resonance in Medicine* 1224 (2011), S. 1210–1224.
- [138] Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R. u. a. "Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL." *NeuroImage* 23 (2004), S208–S219.
- [139] Sodickson, D. K. und Manning, W. J. "Simultaneous acquisition of spatial harmonics (SMASH): fast imaging with radiofrequency coil arrays." *Magnetic Resonance in Medicine* 38 (1997), S. 591–603.

- [140] Song, A. W. "Single-shot EPI with signal recovery from the susceptibility-induced losses." *Magnetic Resonance in Medicine* 46 (2001), S. 407–11.
- [141] Steckner, M., Drost, D. und Prato, F. "Computing the modulation transfer function of a magnetic resonance imager". *Medical physics* 21 (1994), S. 483–489.
- [142] Stöcker, T., Kellermann, T., Schneider, F. und Shah, N. J. "Dependence of BOLD contrast on the echo time in subcortical-limbic regions: an olfactory fMRI study". In: *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 11. 2003, S. 1791.
- [143] Stroman, P. W. *Essentials of Functional MRI*. Boca Raton: CRC Press, 2011.
- [144] Techavipoo, U., Okai, A. F., Lackey, J., Shi, J., Dresner, M. A., Leist, T. P. und Lai, S. "Toward a practical protocol for human optic nerve DTI with EPI geometric distortion correction." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 30 (2009), S. 699–707.
- [145] Triantafyllou, C., Hoge, R. D., Krueger, G., Wiggins, C. J., Potthast, A., Wiggins, G. C. und Wald, L. L. "Comparison of physiological noise at 1.5 T, 3 T and 7 T and optimization of fMRI acquisition parameters." *NeuroImage* 26 (2005), S. 243–250.
- [146] Tsai, C. M. und Nishimura, D. G. "Reduced aliasing artifacts using variable-density k-space sampling trajectories." *Magnetic Resonance in Medicine* 43 (2000), S. 452–258.
- [147] Twieg, D. B. "The k-trajectory formulation of the NMR imaging process with applications in analysis and synthesis of imaging methods". *Medical Physics* 10 (1983), S. 610–621.
- [148] Van de Moortele, P.-F., Pfeuffer, J., Glover, G. H., Ugurbil, K. und Hu, X. "Respiration-induced B0 fluctuations and their spatial distribution in the human brain at 7 Tesla." *Magnetic Resonance in Medicine* 47 (2002), S. 888–895.
- [149] Vilanova, J. C. und Barceló, J. "Diffusion-weighted whole-body MR screening." *European journal of radiology* 67 (2008), S. 440–447.
- [150] Vlaardingerbroek, M. T. und Boer, J. A. *Magnetresonanzbildgebung*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2004.
- [151] Walsh, D. O., Gmitro, A. F. und Marcellin, M. W. "Adaptive reconstruction of phased array MR imagery." *Magnetic Resonance in Medicine* 43 (2000), S. 682–690.
- [152] Wansapura, J., Holland, S., Dunn, R. und Ball Jr, W. "NMR relaxation times in the human brain at 3.0 Tesla". *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 9 (1999), S. 531–538.
- [153] Wech, T., Gutberlet, M., Greiser, A., Stäb, D., Ritter, C. O., Beer, M., Hahn, D. u. a. "High-resolution functional cardiac MR imaging using density-weighted real-time acquisition and a combination of compressed sensing and parallel imaging for image reconstruction". *RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 182 (2010), S. 676–681.
- [154] Weidensteiner, C., Lanz, T., Horn, M., Neubauer, S., Haase, A. und Kienlin, M. von. "Three-dimensional (13)C-spectroscopic imaging in the isolated infarcted rat heart." *Journal of Magnetic Resonance* 143 (2000), S. 17–23.

- [155] Weidensteiner, C., Horn, M., Fekete, E., Neubauer, S. und Kienlin, M. von. "Imaging of intracellular sodium with shift reagent aided (23)Na CSI in isolated rat hearts." *Magnetic Resonance in Medicine* 48 (2002), S. 89–96.
- [156] Weigel, M. "Entwicklung, Optimierung und klinische Erprobung von T2-gewichteten Meßverfahren mit reduzierter Hochfrequenzleistung für die Kernspintomographie". Dissertation. Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, 2007.
- [157] Weigel, M. und Hennig, J. "Contrast behavior and relaxation effects of conventional and hyperecho-turbo spin echo sequences at 1.5 and 3 T." *Magnetic Resonance in Medicine* 55 (2006), S. 826–835.
- [158] Weisskoff, R. M., Cohen, M. S. und Rzedzian, R. R. "Nonaxial whole-body instant imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 29 (1993), S. 796–803.
- [159] Woolrich, M. W., Jbabdi, S., Patenaude, B., Chappell, M., Makni, S., Behrens, T., Beckmann, C. u. a. "Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL." *NeuroImage* 45 (2009), S173–S186.
- [160] Xiang, Q.-S. und Ye, F. Q. "Correction for geometric distortion and N/2 ghosting in EPI by phase labeling for additional coordinate encoding (PLACE)." *Magnetic Resonance in Medicine* 57 (2007), S. 731–741.
- [161] Xiao, Z., Hoge, W. S., Mulkern, R. V., Zhao, L., Hu, G. und Kyriakos, W. E. "Comparison of parallel MRI reconstruction methods for accelerated 3D fast spin-echo imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 60 (2008), S. 650–660.
- [162] Yeh, E. N., McKenzie, C. A., Ohliger, M. A. und Sodickson, D. K. "Parallel magnetic resonance imaging with adaptive radius in k-space (PARS): constrained image reconstruction using k-space locality in radiofrequency coil encoded data." *Magnetic Resonance in Medicine* 53 (2005), S. 1383–1392.
- [163] Young, I., Cox, I., Bryant, D. und Bydder, G. "The benefits of increasing spatial resolution as a means of reducing artifacts due to field inhomogeneities". *Magnetic Resonance Imaging* 6 (1988), S. 585–590.
- [164] Zaitsev, M., Hennig, J. und Speck, O. "Point spread function mapping with parallel imaging techniques and high acceleration factors: Fast, robust, and flexible method for echo-planar imaging distortion correction". *Magnetic Resonance in Medicine* 52 (2004), S. 1156–1166.
- [165] Zaitsev, M., Dold, C., Sakas, G., Hennig, J. und Speck, O. "Magnetic resonance imaging of freely moving objects: prospective real-time motion correction using an external optical motion tracking system." *NeuroImage* 31 (2006), S. 1038–1050.
- [166] Zakhor, A. "Ghost Cancellation Algorithms for MRI Images". *IEEE Transactions on Medical Imaging* 9 (1990), S. 318–326.
- [167] Zeller, M., Müller, A., Gutberlet, M., Nichols, T. E., Hahn, D., Köstler, H. und Bartsch, A. J. "Boosting BOLD fMRI by k-space density weighted Echo Planar Imaging". *PLOS ONE* (2013).
- [168] Zeller, M., Gutberlet, M., Stäb, D., Ritter, C. O., Beer, M., Hahn, D. und Köstler, H. "Density Weighted Turbo Spin Echo Imaging". *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 37 (2013), S. 965–973.

- [169] Zeller, M., Müller, A., Gutberlet, M., Stäb, D., Hahn, D. und Köstler, H. "Density weighted echo planar imaging for optimized SNR and shortened effective echo time". In: *Proceedings of the ESMRMB 29th Annual Meeting*. Lissabon, 2012, S. 510.
- [170] Zeller, M., Bartsch, A. J., Müller, A., Gutberlet, M., Hahn, D. und Köstler, H. "Improved functional MRI (fMRI) by density weighted EPI acquisitions". In: *Proceedings of the ESMRMB 29th Annual Meeting*. Lissabon, 2012, S. 323.
- [171] Zeller, M., Gutberlet, M., Müller, A., Stäb, D., Hahn, D. und Köstler, H. "Optimized Signal-to-Noise Ratio for Echo Planar Imaging with Density Weighting". In: *Proceedings of the 98th Scientific Assembly and Annual Meeting of the RSNA*. Chicago, 2012, S. 80.
- [172] Zeller, M., Müller, A., Hahn, D. und Köstler, H. "Phase-labeled reference EPI for frequency-segmented inhomogeneity corrections (PREFICS)". *Magnetic Resonance in Medicine* (2013).
- [173] Zeller, M., Kraus, P., Müller, A., Bley, T. und Köstler, H. "Respiration Impacts Phase Difference-Based Field Maps in Echo Planar Imaging". *Magnetic Resonance in Medicine* (2013).
- [174] Zeng, H. und Constable, R. T. "Image distortion correction in EPI: comparison of field mapping with point spread function mapping." *Magnetic Resonance in Medicine* 48 (2002), S. 137–146.
- [175] Zhang, X., Yacoub, E. und Hu, X. "New strategy for reconstructing partial-Fourier imaging data in functional MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* 46 (2001), S. 1045–1048.
- [176] Zhang, Y. und Wehrli, F. W. "Reference-scan-free method for automated correction of Nyquist ghost artifacts in echoplanar brain images." *Magnetic Resonance in Medicine* 51 (2004), S. 621–624.
- [177] Zhou, X., Liang, Z. P., Cofer, G. P., Beaulieu, C. F., Suddarth, S. A. und Johnson, G. A. "Reduction of ringing and blurring artifacts in fast spin-echo imaging." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 3 (1993), S. 803–807.
- [178] Zwaag, W. van der, Marques, J. P., Lei, H., Just, N., Kober, T. und Gruetter, R. "Minimization of Nyquist ghosting for echo-planar imaging at ultra-high fields based on a negative readout gradient strategy." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 30 (2009), S. 1171–1178.

A.2. In den veröffentlichten Artikeln zitierte Literatur

- Andersson, J. L., Hutton, C., Ashburner, J., Turner, R. und Friston, K. "Modeling geometric deformations in EPI time series." *NeuroImage* 13 (2001), S. 903–919.
- Andersson, J. L. R., Jenkinson, M. und Smith, S. *Non-linear registration aka Spatial normalisation FMRIB Technial Report TR07JA2*. Techn. Ber. Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain, 2007.
- Arnold, S., Vogler, M., Hinds, O., Hamm, M., Pfeuffer, J. und Triantafyllou, C. "Evaluation of EPI Geometric Distortion Correction using Phase Labeling for Additional Coordinate Encoding (PLACE)". In: *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 17. 2009, S. 4633.

- Barmet, C., De Zanche, N. und Pruessmann, K. P. "Spatiotemporal magnetic field monitoring for MR." *Magnetic Resonance in Medicine* 60 (2008), S. 187–97.
- Bartsch, A. J., Homola, G., Biller, A., Solymosi, L. und Bendszus, M. "Diagnostic functional MRI: illustrated clinical applications and decision-making." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 23 (2006), S. 921–932.
- Beckmann, C. F., Jenkinson, M. und Smith, S. M. "General multilevel linear modeling for group analysis in fMRI." *NeuroImage* 20 (2003), S. 1052–1063.
- Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T. und Smith, S. M. "Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis." *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 360 (2005), S. 1001–1013.
- Bianciardi, M., Evans, K. C., Polimeni, J. R., Song, T. Y., Keil, B., Triantafyllou, C., Rosen, B. R. u. a. "Effects of chest motion and respiratory pressure wave in the brain investigated using high spatial resolution fMRI at 7 Tesla". In: *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 21. 2013, S. 3348.
- Bland, J. M. und Altman, D. G. "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement." *Lancet* 1 (1986), S. 307–310.
- Clare, S., Francis, S., Morris, P. G. und Bowtell, R. "Single-shot T2(*) measurement to establish optimum echo time for fMRI: studies of the visual, motor, and auditory cortices at 3.0 T." *Magnetic Resonance in Medicine* 45 (2001), S. 930–933.
- Constable, R. T. und Gore, J. C. "The loss of small objects in variable TE imaging: implications for FSE, RARE, and EPI." *Magnetic Resonance in Medicine* 28 (1992), S. 9–24.
- Dale, A. M., Fischl, B. und Sereno, M. I. "Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction." *NeuroImage* 9 (1999), S. 179–194.
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M. und Beckmann, C. F. "Consistent resting-state networks across healthy subjects." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (2006), S. 13848–13853.
- Deichmann, R., Josephs, O., Hutton, C., Corfield, D. R. und Turner, R. "Compensation of susceptibility-induced BOLD sensitivity losses in echo-planar fMRI imaging." *NeuroImage* 15 (2002), S. 120–135.
- Duong, T. Q., Yacoub, E., Adriany, G., Hu, X., Ugurbil, K., Vaughan, J. T., Merkle, H. u. a. "High-resolution, spin-echo BOLD, and CBF fMRI at 4 and 7 T." *Magnetic Resonance in Medicine* 48 (2002), S. 589–593.
- Durand, E., Moortele, P. F. van de, Pachot-Clouard, M. und Le Bihan, D. "Artifact due to B(0) fluctuations in fMRI: correction using the k-space central line." *Magnetic Resonance in Medicine* 46 (2001), S. 198–201.
- Feinberg, D. A., Reese, T. G. und Wedeen, V. J. "Simultaneous echo refocusing in EPI." *Magnetic Resonance in Medicine* 48 (2002), S. 1–5.
- Feinberg, D. A., Moeller, S., Smith, S. M., Auerbach, E., Ramanna, S., Gunther, M., Glasser, M. F. u. a. "Multiplexed echo planar imaging for sub-second whole brain FMRI and fast diffusion imaging." *PLOS ONE* 5 (2010), e15710.

- Fischl, B., Sereno, M. I. und Dale, A. M. "Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system." *NeuroImage* 9 (1999), S. 195–207.
- Fujita, N. "Extravascular contribution of blood oxygenation level-dependent signal changes: a numerical analysis based on a vascular network model." *Magnetic Resonance in Medicine* 46 (2001), S. 723–734.
- Geier, O. M., Hahn, D. und Köstler, H. "Parallel acquisition for effective density weighted imaging: PLANED imaging". *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 20 (2007), S. 19–25.
- Greiser, A. und Kienlin, M. von. "Efficient k-space sampling by density-weighted phase-encoding." *Magnetic Resonance in Medicine* 50 (2003), S. 1266–1275.
- Greve, D. N. und Fischl, B. "Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration." *NeuroImage* 48 (2009), S. 63–72.
- Griswold, M. A., Jakob, P. M., Heidemann, R. M., Nittka, M., Jellus, V., Wang, J., Kiefer, B. u. a. "Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA)". *Magnetic Resonance in Medicine* 47 (2002), S. 1202–1210.
- Griswold, M., Walsh, D., Heidemann, R., Haase, A. und Jakob, P. "The Use of an Adaptive Reconstruction for Array Coil Sensitivity Mapping and Intensity Normalization". In: *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 10. 2002, S. 2410.
- Gutberlet, M., Geier, O., Stäb, D., Ritter, C., Beer, M., Hahn, D. und Köstler, H. "SNR-optimized myocardial perfusion imaging using parallel acquisition for effective density-weighted saturation recovery imaging." *Magnetic resonance imaging* 28 (2010), S. 341–350.
- Harris, F. "On the use of windows for harmonic analysis with the discrete Fourier transform". *Proceedings of the IEEE* 66 (1978), S. 51–83.
- Heid, O. "Method for the phase correction of nuclear magnetic resonance signals". Patent US 6043651. 2000.
- Hennig, J., Nauerth, A. und Friedburg, H. "RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR." *Magnetic Resonance in Medicine* 3 (1986), S. 823–833.
- Hennig, J. und Scheffler, K. "Hyperechoes". *Magnetic Resonance in Medicine* 46 (2001), S. 6–12.
- Hennig, J., Weigel, M. und Scheffler, K. "Multiecho sequences with variable refocusing flip angles: optimization of signal behavior using smooth transitions between pseudo steady states (TRAPS)." *Magnetic Resonance in Medicine* 49 (2003), S. 527–535.
- Hu, X., Le, T. H., Parrish, T. und Erhard, P. "Retrospective estimation and correction of physiological fluctuation in functional MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* 34 (1995), S. 201–212.
- Jackson, J., Meyer, C., Nishimura, D. und Macovski, A. "Selection of a convolution function for Fourier inversion using gridding." *IEEE Transactions on Medical Imaging* 10 (1991), S. 473–478.
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M. und Smith, S. "Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images." *NeuroImage* 17 (2002), S. 825–841.

- Jezzard, P. und Balaban, R. S. "Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations." *Magnetic Resonance in Medicine* 34 (1995), S. 65–73.
- Kaiser, J. "Nonrecursive digital filter design using the IO-sinh window function". In: *Proc. IEEE Int. Symp. Circuits Syst.* 1974, S. 20–23.
- Kasper, L., Häberlin, M., Barmet, C., Wilm, B. J., Ruff, C. C., Stephan, K. E. und Prüssmann, K. P. "Matched Filter EPI Increases BOLD-Sensitivity in Human Functional MRI". In: *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 19. Montreal, 2011, S. 1634.
- Krämer, M., Jochimsen, T. H. und Reichenbach, J. R. "Functional magnetic resonance imaging using PROPELLER-EPI." *Magnetic Resonance in Medicine* 68 (2012), S. 140–151.
- Kriegeskorte, N., Lindquist, M. A., Nichols, T. E., Poldrack, R. A. und Vul, E. "Everything you never wanted to know about circular analysis, but were afraid to ask." *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 30 (2010), S. 1551–1557.
- Krüger, G. und Glover, G. "Physiological noise in oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging". *Magnetic Resonance in Medicine* 46 (2001), S. 631–637.
- Liu, H.-S., Shen, H., Harvey, B. K., Castillo, P., Lu, H., Yang, Y. und Wang, Y. "Post-treatment with amphetamine enhances reinnervation of the ipsilateral side cortex in stroke rats." *NeuroImage* 56 (2011), S. 280–289.
- Lu, H., Leoni, R., Silva, A. C., Stein, E. A. und Yang, Y. "High-field continuous arterial spin labeling with long labeling duration: reduced confounds from blood transit time and postlabeling delay." *Magnetic Resonance in Medicine* 64 (2010), S. 1557–1566.
- Lu, H., Zou, Q., Gu, H., Raichle, M. E., Stein, E. A. und Yang, Y. "Rat brains also have a default mode network." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109 (2012), S. 3979–3984.
- Macovski, A. "Volumetric NMR imaging with time-varying gradients." *Magnetic Resonance in Medicine* 2 (1985), S. 29–40.
- Man, L. C., Pauly, J. M. und Macovski, A. "Multifrequency interpolation for fast off-resonance correction." *Magnetic Resonance in Medicine* 37 (1997), S. 785–792.
- Mareci, T. H. und Brooker, H. R. "High-resolution magnetic resonance spectra from a sensitive region defined with pulsed field gradients". *Journal of Magnetic Resonance* 57 (1984), S. 157–163.
- Meiboom, S. und Gill, D. "Modified Spin-Echo Method for Measuring Nuclear Relaxation Times". *Review of Scientific Instruments* 29 (1958), S. 688–691.
- Murphy, K., Bodurka, J. und Bandettini, P. A. "How long to scan? The relationship between fMRI temporal signal to noise ratio and necessary scan duration." *NeuroImage* 34 (2007), S. 565–574.
- Nichols, T. und Holmes, A. "Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples". *Human brain mapping* 15 (2002), S. 1–25.
- Noll, D. C. und Schneider, W. "Respiration artifacts in functional brain imaging: sources of signal variation and compensation strategies". In: *Proceedings of the 2nd Annual Meeting of SMRM*. San Francisco, 1994, S. 647.

- Noll, D. C. und Schneider, W. "Theory, simulation, and compensation of physiological motion artifacts in functional MRI". In: *Proceedings of 1st International Conference on Image Processing*. IEEE Comput. Soc. Press, 1994, S. 40–44.
- Noll, D. C. und J. O'Brien, "Simulation of physiological effects in functional MRI". In: *Proc. Soc. of Magnetic Resonance 3*. Nice, 1995, S. 794.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R. und Tank, D. W. "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87 (1990), S. 9868–9872.
- Parker, D. L., Gullberg, G. T. und Frederick, P. R. "Gibbs artifact removal in magnetic resonance imaging". *Medical Physics* 14 (1987), S. 640–645.
- Pfeuffer, J., Wang, D. und Triantafyllou, C. "Dynamic Phase Echo-Planar Imaging - Detection and Correction of Dynamic Off-Resonance". In: *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 19. 2011, S. 4577.
- Pfeuffer, J., Van De Moortele, P.-F. F., Ugurbil, K., Hu, X. und Glover, G. H. "Correction of physiologically induced global off-resonance effects in dynamic echo-planar and spiral functional imaging". *Magnetic Resonance in Medicine* 47 (2002), S. 344–353.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A. und Shulman, G. L. "A default mode of brain function." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98 (2001), S. 676–682.
- Raj, D., Anderson, A. W. und Gore, J. C. "Respiratory effects in human functional magnetic resonance imaging due to bulk susceptibility changes." *Physics in medicine and biology* 46 (2001), S. 3331–3340.
- Raj, D., Paley, D. P., Anderson, A. W., Kennan, R. P. und Gore, J. C. "A model for susceptibility artefacts from respiration in functional echo-planar magnetic resonance imaging". *Physics in medicine and biology* 45 (2000), S. 3809–3820.
- Reber, P. J., Wong, E. C., Buxton, R. B. und Frank, L. R. "Correction of off resonance-related distortion in echo-planar imaging using EPI-based field maps." *Magnetic Resonance in Medicine* 39 (1998), S. 328–330.
- Robson, P. M., Grant, A. K., Madhuranthakam, A. J., Lattanzi, R., Sodickson, D. K. und McKenzie, C. A. "Comprehensive quantification of signal-to-noise ratio and g-factor for image-based and k-space-based parallel imaging reconstructions." *Magnetic Resonance in Medicine* 60 (2008), S. 895–907.
- Roemer, P. B., Edelstein, W. A., Hayes, C. E., Souza, S. P. und Mueller, O. M. "The NMR phased array." *Magnetic Resonance in Medicine* 16 (1990), S. 192–225.
- Rotenberg, D., Chiew, M., Ranieri, S., Tam, F., Chopra, R. und Graham, S. J. "Real-time correction by optical tracking with integrated geometric distortion correction for reducing motion artifacts in functional MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* 69 (2013), S. 734–748.
- Schmithorst, V., Dardzinski, B. und Holland, S. "Simultaneous correction of ghost and geometric distortion artifacts in EPI using a multiecho reference scan". *IEEE transactions on medical imaging* 20 (2001), S. 535–539.

- Setsompop, K., Gagoski, B. A., Polimeni, J. R., Witzel, T., Wedeen, V. J. und Wald, L. L. "Blipped-controlled aliasing in parallel imaging for simultaneous multislice Echo Planar Imaging with reduced g-factor penalty." *Magnetic Resonance in Medicine* 1224 (2011), S. 1210–1224.
- Smith, S. M. "Fast robust automated brain extraction." *Human Brain Mapping* 17 (2002), S. 143–155.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R. u. a. "Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL." *NeuroImage* 23 (2004), S208–S219.
- Steckner, M., Drost, D. und Prato, F. "Computing the modulation transfer function of a magnetic resonance imager". *Medical physics* 21 (1994), S. 483–489.
- Techavipoo, U., Okai, A. F., Lackey, J., Shi, J., Dresner, M. A., Leist, T. P. und Lai, S. "Toward a practical protocol for human optic nerve DTI with EPI geometric distortion correction." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 30 (2009), S. 699–707.
- Triantafyllou, C., Hoge, R. D., Krueger, G., Wiggins, C. J., Potthast, A., Wiggins, G. C. und Wald, L. L. "Comparison of physiological noise at 1.5 T, 3 T and 7 T and optimization of fMRI acquisition parameters." *NeuroImage* 26 (2005), S. 243–250.
- Triantafyllou, C., Hoge, R. D. und Wald, L. L. "Effect of spatial smoothing on physiological noise in high-resolution fMRI." *NeuroImage* 32 (2006), S. 551–557.
- Tsai, C. M. und Nishimura, D. G. "Reduced aliasing artifacts using variable-density k-space sampling trajectories." *Magnetic Resonance in Medicine* 43 (2000), S. 452–258.
- Uludag, K., Müller-Bierl, B. und Ugurbil, K. "An integrative model for neuronal activity-induced signal changes for gradient and spin echo functional imaging." *NeuroImage* 48 (2009), S. 150–165.
- Van de Moortele, P.-F., Pfeuffer, J., Glover, G. H., Ugurbil, K. und Hu, X. "Respiration-induced B0 fluctuations and their spatial distribution in the human brain at 7 Tesla." *Magnetic Resonance in Medicine* 47 (2002), S. 888–895.
- Walsh, D. O., Gmitro, A. F. und Marcellin, M. W. "Adaptive reconstruction of phased array MR imagery." *Magnetic Resonance in Medicine* 43 (2000), S. 682–690.
- Wansapura, J., Holland, S., Dunn, R. und Ball Jr, W. "NMR relaxation times in the human brain at 3.0 Tesla". *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 9 (1999), S. 531–538.
- Weisskoff, R. und Davis, T. "Correcting gross distortion on echo planar images". In: *Proceedings of the 11th Annual Meeting of SMRM*. Berlin, 1992, S. 4515.
- Woolrich, M. W., Ripley, B. D., Brady, M. und Smith, S. M. "Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of FMRI data." *NeuroImage* 14 (2001), S. 1370–1386.
- Woolrich, M. W., Jbabdi, S., Patenaude, B., Chappell, M., Makni, S., Behrens, T., Beckmann, C. u. a. "Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL." *NeuroImage* 45 (2009), S173–S186.
- Worsley, K. J. und Friston, K. J. "Analysis of fMRI time-series revisited—again." *NeuroImage* 2 (1995), S. 173–81.
- Worsley, K. J., Evans, A. C., Marrett, S. und Neelin, P. "A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain." *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 12 (1992), S. 900–918.

- Worsley, K. "Statistical analysis of activation images". In: *Functional MRI: An introduction to methods*. Hrsg. von Jezzard, P., Matthews, P. M. und Smith, S. M. 1. Aufl. 3. Oxford University Press, 2001. Kap. 14.
- Wowk, B., McIntyre, M. C. und Saunders, J. K. "k-Space detection and correction of physiological artifacts in fMRI." *Magnetic Resonance in Medicine* 38 (1997), S. 1029–1034.
- Wu, G. und Li, S.-J. "Theoretical noise model for oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 53 (2005), S. 1046–1054.
- Xiang, Q.-S. und Ye, F. Q. "Correction for geometric distortion and N/2 ghosting in EPI by phase labeling for additional coordinate encoding (PLACE)." *Magnetic Resonance in Medicine* 57 (2007), S. 731–741.
- Xiao, Z., Hoge, W. S., Mulkern, R. V., Zhao, L., Hu, G. und Kyriakos, W. E. "Comparison of parallel MRI reconstruction methods for accelerated 3D fast spin-echo imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 60 (2008), S. 650–660.
- Yeh, E. N., McKenzie, C. A., Ohliger, M. A. und Sodickson, D. K. "Parallel magnetic resonance imaging with adaptive radius in k-space (PARS): constrained image reconstruction using k-space locality in radiofrequency coil encoded data." *Magnetic Resonance in Medicine* 53 (2005), S. 1383–1392.
- Yousry, T. A., Schmid, U. D., Alkadhi, H., Schmidt, D., Peraud, A., Buettner, A. und Winkler, P. "Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark." *Brain : a journal of neurology* 120 (1997), S. 141–57.
- Yudilevich, E. und Stark, H. "Spiral sampling in magnetic resonance imaging-the effect of inhomogeneities." *IEEE transactions on medical imaging* 6 (1987), S. 337–345.
- Zeller, M., Gutberlet, M., Stäb, D., Ritter, C. O., Beer, M., Hahn, D. und Köstler, H. "Density Weighted Turbo Spin Echo Imaging". *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 37 (2013), S. 965–973.
- Zeller, M., Müller, A., Gutberlet, M., Stäb, D., Hahn, D. und Köstler, H. "Density weighted echo planar imaging for optimized SNR and shortened effective echo time". In: *Proceedings of the ESMRMB 29th Annual Meeting*. Lissabon, 2012, S. 510.
- Zeller, M., Bartsch, A. J., Müller, A., Gutberlet, M., Hahn, D. und Köstler, H. "Improved functional MRI (fMRI) by density weighted EPI acquisitions". In: *Proceedings of the ESMRMB 29th Annual Meeting*. Lissabon, 2012, S. 323.
- Zeller, M., Müller, A., Hahn, D. und Köstler, H. "Phase-labeled reference EPI for frequency-segmented inhomogeneity corrections (PREFICS)". *Magnetic Resonance in Medicine* (2013).
- Zhou, X. J., Tan, S. G. und Bernstein, M. A. "Artifacts induced by concomitant magnetic field in fast spin-echo imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 40 (1998), S. 582–591.

A.3. Eigene Publikationen

Originalarbeiten

1. Zeller, M., Kraus, P., Müller, A., Bley, T., Köstler, H. (2013). Respiration impacts phase difference-based field maps in echo planar imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*. doi:10.1002/mrm.24938
2. Zeller, M., Müller, A., Gutberlet, M., Nichols, T. E., Hahn, D., Köstler, H., Bartsch, A. J. (2013). Boosting BOLD fMRI by k-space density weighted Echo Planar Imaging. *PLOS ONE*. doi:10.1371/journal.pone.0074501
3. Zeller, M., Müller, A., Hahn, D., Köstler, H. (2013). Phase-labeled reference EPI for frequency-segmented inhomogeneity corrections (PREFICS). *Magnetic Resonance in Medicine*. doi:10.1002/mrm.24737
4. Zeller, M., Gutberlet, M., Stäb, D., Ritter, C. O., Beer, M., Hahn, D., Köstler, H. (2013). Density Weighted Turbo Spin Echo Imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 37(4), 965-973. doi:10.1002/jmri.23872
5. Zeller, M., Lorrmann, V., Reichenauer, G., Wiener, M., Pflaum, J. (2012). Relationship Between Structural Properties and Electrochemical Characteristics of Monolithic Carbon Xerogel-Based Electrochemical Double-Layer Electrodes in Aqueous and Organic Electrolytes. *Advanced Energy Materials*, 2(5), 598-605. doi:10.1002/aenm.201100513

Konferenzbeiträge

1. Zeller, M., Müller, A., Gutberlet, M., Bartsch, A. J., Stäb, D., Hahn, D., Köstler, H. (2013). K-space Density Weighted Echo Planar Imaging. In *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 21. Salt Lake City.
2. Zeller, M., Bartsch, A. J., Müller, A., Gutberlet, M., Hahn, D., Köstler, H. (2013). K-space Density Weighted Functional Magnetic Resonance Imaging. In *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 21. Salt Lake City.
3. Zeller, M., Müller, A., Hahn, D., Köstler, H. (2013). Phase-Labeled Reference EPI for Frequency-Segmented Inhomogeneity Corrections (PREFICS). In *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 21. Salt Lake City.
4. Gutberlet, M., Zeller, M., Wacker, F., Köstler, H. (2013). Voxel function and signal-to-noise ratio (SNR): What are the optimal reconstruction method and sampling strategy in SENSE imaging? In *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 21. Salt Lake City.
5. Zeller, M., Kraus, P., Müller, A., Bley, T. A., Köstler, H. (2013). Effect of respiration on PLACE field maps. In *Proceedings of the ESMRMB 30th Annual Meeting*. Toulouse.
6. Zeller, M., Müller, A., Gutberlet, M., Nichols, T. E., Hahn, D., Köstler, H., Bartsch, A. J. (2013). BOLD FMRT durch k-Raum Dichte-gewichtetes Echo Planar Imaging (EPI). In 48. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie.

7. Zeller, M., Gutberlet, M., Müller, A., Stäb, D., Hahn, D., Köstler, H. (2012). Optimized Signal-to-Noise Ratio for Echo Planar Imaging with Density Weighting. In Proceedings of the 98th Scientific Assembly and Annual Meeting of the RSNA. Chicago.
8. Zeller, M., Bartsch, A. J., Müller, A., Gutberlet, M., Hahn, D., Köstler, H. (2012). Improved functional MRI (fMRI) by density weighted EPI acquisitions. In Proceedings of the ESMRMB 29th Annual Meeting.
9. Zeller, M., Müller, A., Gutberlet, M., Stäb, D., Hahn, D., Köstler, H. (2012). Density weighted echo planar imaging for optimized SNR and shortened effective echo time. In Proceedings of the ESMRMB 29th Annual Meeting.
10. Zeller, M., Müller, A., Gutberlet, M., Stäb, D., Hahn, D., Köstler, H. (2012). Dichtegewichtete Echo-Planar-Bildgebung. In 43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik. Jena.
11. Zeller, M., Gutberlet, M., Stäb, D., Ritter, C. O., Beer, M., Hahn, D., Köstler, H. (2012). Dichtegewichtung als Ansatz zur signifikanten Messzeit-Reduktion bei der T2-gewichteten Turbo Spin Echo-Sequenz. In Proceedings 93. Deutscher Röntgenkongress. Hamburg.
12. Zeller, M., Stäb, D., Gutberlet, M., Hahn, D., Köstler, H. (2011). Density-weighted Fast Spin-Echo Imaging. In Proceedings of the 97th Scientific Assembly and Annual Meeting of the RSNA (p. 275). Chicago.
13. Zeller, M., Gutberlet, M., Stäb, D., Hahn, D., Köstler, H. (2011). Density Weighted Fast Spin Echo Imaging. In Proceedings of the ESMRMB 28th Annual Meeting. Leipzig.
14. Zeller, M., Gutberlet, M., Stäb, D., Hahn, D., Köstler, H. (2011). Dichtegewichtete Fast Spin Echo MR-Bildgebung. In Drei Länder Tagung Medizinische Physik, ÖGMP-DGMP-SGSMP. Wien.
15. Lorrmann, V., Zeller, M., Reichenauer, G., Pflaum, J., Dyakonov, V. (2010). Relationship between structural properties and electrochemical characteristics of electrochemical doublelayer electrodes in aqueous and organic electrolytes. In Frühjahrstagung der Deutschen Physikalischen Gesellschaft (DPG). Regensburg.
16. Zeller, M., Lorrmann, V., Hauschild, D., Deibel, C., Pflaum, J., Reichenauer, G., Dyakonov, V. (2009). Carbon aerogel electrodes for electrochemical double-layer capacitors based on resorcinol-formaldehyde sediments. In Frühjahrstagung der Deutschen Physikalischen Gesellschaft (DPG). Dresden.

B. Danksagung

Zahlreiche Menschen haben in den letzten drei Jahren auf verschiedene Art und Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen, einige möchte ich hier besonders hervorheben.

Zunächst sei meinem Betreuerkomitee gedankt. **Prof. Dr. Herbert Köstler** schuf eine hervorragende Arbeitsatmosphäre und ermöglichte mir mit der Dichtegewichtung ein faszinierendes Promotionsthema, mit dem ich mein Wissen enorm erweitern konnte. Unser langjähriger Institutsdirektor **Prof. Dr. Dietbert Hahn** förderte seine „Buben“ aus der experimentellen Radiologie nach Kräften und hatte auch für persönliche Belange seiner Mitarbeiter immer ein offenes Ohr. **Prof. Dr. Meinrad Beer** und **PD Dr. Christian Ritter** fanden stets Zeit für medizinische Fragen und die Beurteilung meiner Arbeit aus medizinischer Sicht. Unserem neuen Direktor **Prof. Dr. Thorsten Bley** danke ich für sein großes Interesse und die weitere Unterstützung unserer Forschungsarbeit.

Hervorheben möchte ich diejenigen Personen, die in den letzten Jahren eng mit mir zusammenarbeiteten. **Dr. Andreas Bartsch** trug mit seiner unerschöpflichen fMRI-Expertise und seinem großen Einsatz enorm zum Gelingen dieser Arbeit bei. Die Zusammenarbeit mit ihm machte extrem viel Spaß und ermöglichte mir tiefe Einblicke in die Komplexität der fMRI-Aufnahme und -Analyse. **Dr. Marcel Gutberlet**, mein Vorgänger als „Dichtewicht“ in der Abteilung, gab in vielen langen Skype-Sessions mit ausführlichen Diskussionen viel wertvolles Input. **Alexander Müller** meisterte das ihm gestellte komplexe Diplomarbeitsthema sehr gut. Viele Ergebnisse dieser Arbeit wären ohne ihn nicht möglich gewesen. Mein unermüdlicher Medizin-Doktorand **Philip Kraus** schließlich trug mit großer Eigeninitiative ebenfalls zu vielen Forschungsergebnissen bei und schreckte dabei auch vor dem Programmieren eigener Skripte und Auswerte-Routinen nicht zurück. Herzlichen Dank!

Meinen Kollegen **Dr. André Fischer**, **Fabian Hilbert**, **Valentin Ratz**, **Daniel Stäb**, **Johannes Tran-Gia**, **Dr. Tobias Wech**, **Dr. Andreas Weng** und unserer Abteilungsassistentin **Petra Küffner** danke ich für die tolle und kollegiale Arbeitsatmosphäre, die in dieser Form sicherlich einzigartig ist. Danke auch an unsere MTRAs, besonders **Bettina Borst**, für Tipps und Hilfestellung bei zahlreichen Probandenuntersuchungen.

Dem gesamten Team der Graduate School of Life Sciences, insbesondere **Dr. Gabriele Blum-Oehler**, danke ich für die Schaffung perfekter Rahmenbedingungen für meine Promotion und die gute Zusammenarbeit während meiner Zeit im DRC.

Besonderer Dank gilt meiner lieben Freundin **Stephanie**, meinen Eltern **Marita** und **Horst** sowie meinen Brüdern **Christian** und **Benjamin** für ihre Unterstützung, ihr Vertrauen und ihr Interesse. Sie bestärkten mich stets in meinen Vorhaben und schafften den nötigen privaten Ausgleich in Zeiten, in denen die Forschungsergebnisse mal wieder nicht so ausfielen, wie von mir erwartet.

C. Eidesstattliche Erklärung (Affidavit)

Affidavit

I hereby confirm that my thesis entitled

Density Weighted Magnetic Resonance Imaging with Multi-Echo Sequences

is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

Furthermore, I confirm that this thesis has not yet been submitted as part of another examination process neither in identical nor in similar form.

Place, Date

Signature

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation

Dichtegewichtete Magnetresonanz-Bildgebung mit Multi-Echo-Sequenzen

eigenständig, d.h. insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Ich erkläre außerdem, dass die Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ort, Datum

Unterschrift

„Dissertation unter Einschluss mehrerer publizierter Manuskripte“ in der GSLS –

Erklärung zu Eigenanteilen an Publikationen und Zweitpublikationsrechten

(ggf. weitere Blätter dieses Formblatts verwenden)

Publikation (Vollständiges Zitat):

Zeller, M., Gutberlet, M., Stäb, D., Ritter, C. O., Beer, M., Hahn, D., & Köstler, H. (2013). Density Weighted Turbo Spin Echo Imaging. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 37(4), 965–973. doi:10.1002/jmri.23872

Beteiligt an	Autoren-Initialen, Verantwortlichkeit abnehmend von links nach rechts				
Planung der Untersuchungen	MZ	HK	MG	COR	MB, DH
Datenerhebung	MZ	COR			
Daten-Analyse und Interpretation	MZ	MG	HK	COR	MB, DS, DH
Schreiben des Manuskripts	MZ	HK	MG	DS	COR, MB, DH

ggf. Erläuterung:

Publikation (Vollständiges Zitat):

Zeller, M., Müller, A., Hahn, D., & Köstler, H. (2013). Phase-labeled reference EPI for frequency-segmented inhomogeneity corrections (PREFICS). Magnetic Resonance in Medicine, doi:10.1002/mrm.24737

Beteiligt an	Autoren-Initialen, Verantwortlichkeit abnehmend von links nach rechts				
Planung der Untersuchungen	MZ	AM	HK	DH	
Datenerhebung	MZ	AM			
Daten-Analyse und Interpretation	MZ	AM	HK		
Schreiben des Manuskripts	MZ	HK	AM	DH	

ggf. Erläuterung:

Publikation (Vollständiges Zitat):

Zeller, M., Müller, A., Gutberlet, M., Nichols, T. E., Hahn, D., Köstler, H., & Bartsch, A. J. (2013). Boosting BOLD fMRI by k-space density weighted Echo Planar Imaging. PLOS ONE, doi:10.1371/journal.pone.0074501

Beteiligt an	Autoren-Initialen, Verantwortlichkeit abnehmend von links nach rechts				
Planung der Untersuchungen	MZ	AJB	AM	DH	
Datenerhebung	MZ	AM			
Daten-Analyse und Interpretation	MZ	AJB	TEN	MG	HK, DH
Schreiben des Manuskripts	MZ	AJB	HK	TEN	MG, DH

ggf. Erläuterung:

Publikation (Vollständiges Zitat):

Zeller, M., Kraus, P., Müller, A., Bley, T., & Köstler, H. (2013). Respiration Impacts Phase Difference-Based Field Maps in Echo Planar Imaging. Magnetic Resonance in Medicine, doi: 10.1002/mrm.24938

Beteiligt an	Autoren-Initialen, Verantwortlichkeit abnehmend von links nach rechts				
Planung der Untersuchungen	MZ	PK	HK	AM	TB
Datenerhebung	MZ	PK			
Daten-Analyse und Interpretation	MZ	PK	HK	AM	
Schreiben des Manuskripts	MZ	HK	AM	PK	TB

ggf. Erläuterung:

Für alle in dieser „Dissertation unter Einschluss mehrerer publizierter Manuskripte“ verwendeten Manuskripte liegen die notwendigen Genehmigungen der Verlage und Co-Autoren für die Zweitpublikation vor.

Mit meiner Unterschrift bestätige ich die Kenntnisnahme und das Einverständnis meines direkten Betreuers.

Mario Zeller

Name Doktorand(in)

Datum

Ort

Unterschrift